

元素分析 (%) : 実測値 : C, 55.88 ; H, 5.40 ; N, 14.31。

$C_{28}H_{29}Cl_2N_7O_4 \cdot 0.8CH_3CO_2C_2H_5$ 計算値 : C, 56.01 ; H, 5.33 ; N, 14.66。

$[\alpha]_D^{25} + 127^\circ$ (C=0.1, エタノール)。

(iv) (e) (iii) 部分からの (+)-N-メチルエフェドリン塩 (0.90 g, 1.35 ミリモル) の水 (10 mL) 中室温懸濁液を、濃塩酸で pH 5 まで酸性にし、そしてその懸濁液を 1 時間攪拌した。その固体を濾過によって集め且つ水で洗浄して、(+)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-(1H,4H)-キノキサリンジオン (0.41 g, 69%) を白色固体, mp 222~224°C として与えた。

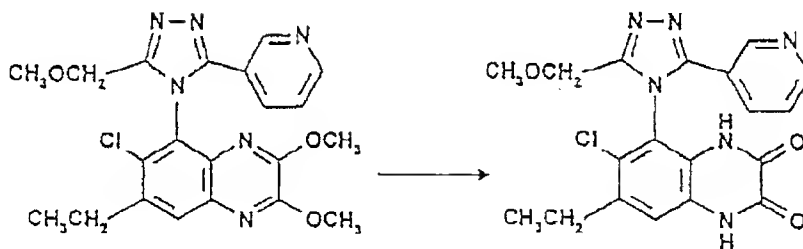
元素分析 (%) : 実測値 : C, 46.44 ; H, 3.18 ; N, 19.01。

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.25H_2O$ 計算値 : C, 46.22 ; H, 3.31 ; N, 19.02。

$[\alpha]_D^{25} + 212^\circ$ (C=0.1, エタノール)。

実施例 112

6-クロロ-7-エチル-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3-(1H,4H)-キノキサリンジオン



標題化合物を、示された出発物質 (製造例 113 の工程 (c)、(d) および (e)、製造例 114 および製造例 115 で記載されたのと同様の方法によって

6-クロロ-7-エチル-5-ニトロ-2,3-(1H,4H)-キノキサリンジオン (WO-A-95/12417号を参照されたい) から製造された) から、実施例 1

09の場合と同様の方法によって製造した。それを黄色泡状物として単離した。

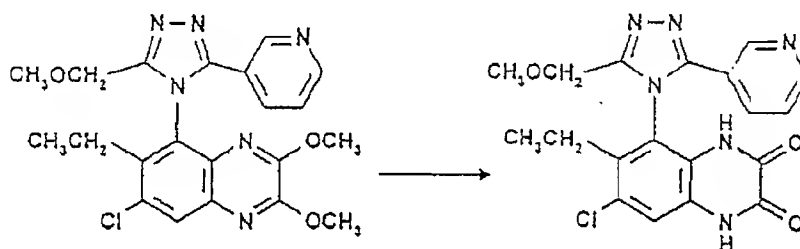
元素分析 (%) : 実測値 : C, 48.68 ; H, 4.18 ; N, 17.60。

$C_{19}H_{17}N_6O_3Cl \cdot HCl \cdot H_2O$ 計算値 : C, 48.83 ; H, 4.31 ;
N, 17.98。

m/z (サーモスプレー) 413.0 (MH^+)。

実施例113

7-クロロ-6-エチル-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-
4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサ
リンジオン



標題化合物を、示された出発物質（製造例113の工程(c)、(d)および
(e)、製造例114および製造例115で記載されたのと同様の方法によって
7-クロロ-6-エチル-5-ニトロ-2,3(1H,4H)-キノキサリンジ
オン(WO-A-95/12417号を参照されたい)から製造された)から、実施例1
09の場合と同様の方法によって製造した。それを黄色泡状物として単離した。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 46.28 ; H, 4.17 ; N, 16.70。

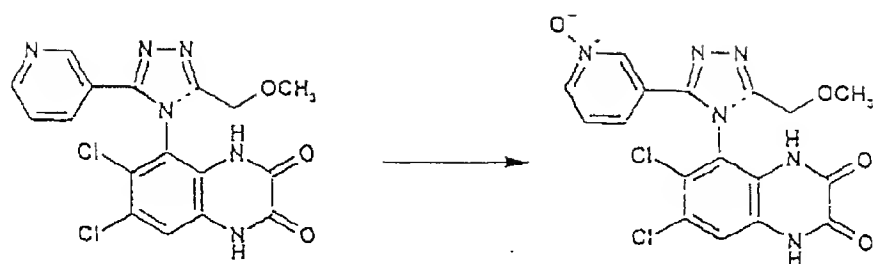
$C_{19}H_{17}N_5O_3Cl \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$ 計算値 : C, 46.41 ; H, 4
.03 ; N, 17.09。

m/z (サーモスプレー) 413.0 (MH^+)。

実施例114

(-)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピ
リジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3

(1H,4H)-キノキサリンジオン

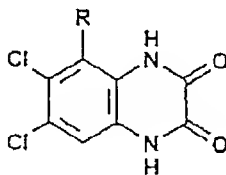


3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.85 g, 4.93 ミリモル) のアセトン (20 ml) 中溶液を、(一)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (実施例111を参照されたい) (1.0 g, 2.24 ミリモル) のアセトン (40 ml) 中懸濁液に対して一度に加え、これは固体を全て溶解させた。その反応を室温で40分間攪拌し、その後、白色固体が形成し始めた。その反応混合物を室温で3日間攪拌した。白色固体を濾過によって集め、そしてシリカゲル上において溶離剤としてジクロロメタン：メタノール：氷酢酸 (90：10：1 容量) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、適当な画分を一緒にし且つ濃縮した後に標題化合物 (0.16 g, 17%) を白色固体, mp > 310°C として与えた。

$[\alpha]_D^{25} -235^\circ$ (C=0.1, エタノール)。

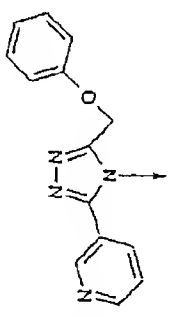

実施例115～129

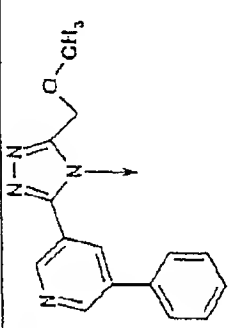
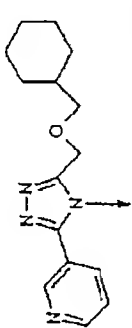
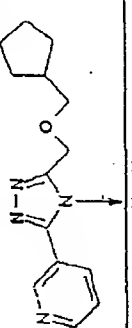
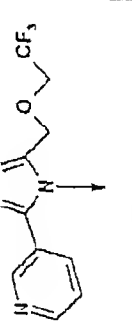
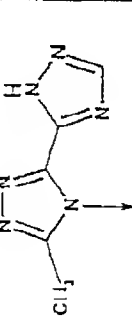
一般式

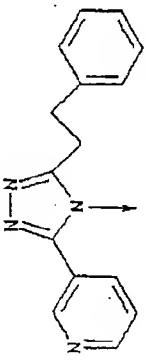
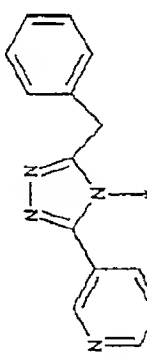
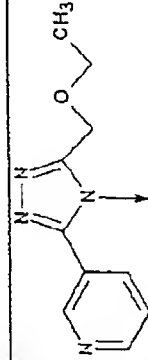
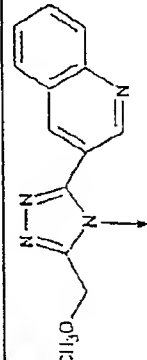
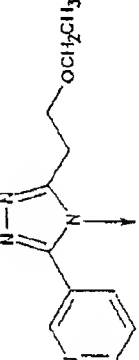


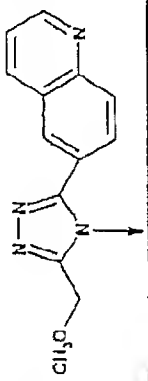
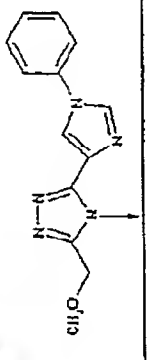
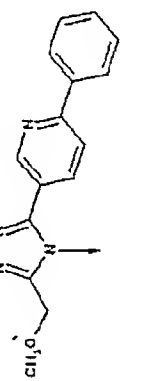
を有する次の表で示された実施例を、実施例1の場合と同様の方法によって、対応する2,3-ジメトキシキノキサリン誘導体、およびTLCによる出発物質の完全な消費にほぼ対応した反応時間を用いて製造した。

表2

| 実施 例番 号 | R | mp (°C) | 分子式 | 分析データ： 元素分析 (実測値 (計算値) %) または $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ (特に断らない限り)) または LRMS (m/z) | 出発物質 製造例番号 | 研和溶媒 (a) 水 (b) ジエチルエー テル (c) メタノール (d) 1,4-ジオキサン (e) 酢酸エチル (f) ジイソプロピル エーテル (g) ジクロロメタン (h) アセトン |
|---------------|---|---------|---|---|---------------|--|
| 115 |  | 226-229 | $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6$ $\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot$ $0.5 \text{H}_2\text{O}$ | C, 46.94; H, 3.26; N, 14.42 (C, 46.92; H, 3.04; N, 14.92) | 135 | b |
| 116 |  | 220-223 | $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6$ $\text{O}_3 \cdot$ $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ | C, 50.62; H, 3.40; N, 15.32 (C, 50.25; H, 3.48; N, 15.29) | 136 | a |

| | | | | | | |
|-----|---|-------------|---|--|-----|---|
| 117 |  | 254 (分解) | $C_{23}H_{16}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ | C, 47.09; H, 3.58; N, 14.07 (C, 47.12; H, 3.44; N, 14.30) | 137 | b |
| 118 |  | 243 (分解) | $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 1.5 H_2O$ | C, 48.96; H, 4.48; N, 14.88 (C, 48.91; H, 4.64; N, 14.88) | 138 | b |
| 119 |  | 248 (分解) | $C_{22}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 1.2 H_2O$ | C, 48.42; H, 4.25; N, 15.37 (C, 48.45; H, 4.32; N, 15.41) | 139 | b |
| 120 |  | 257 (分解) | $C_{18}H_{11}Cl_2F_5N_6O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ | C, 39.92; H, 2.65; N, 15.27 (C, 39.91; H, 2.61; N, 15.51) | 140 | b |
| 121 |  | 291-293 | $C_{13}H_8N_8O_2 \cdot Cl_2 \cdot H_2O$ | C, 36.05; H, 2.55; N, 25.73 (C, 36.01; H, 2.56; N, 25.86) | 141 | b |

| | | | | | | |
|-----|---|-----------|---|--|-----|---|
| 122 |  | 290-292 | $C_{23}H_{16}N_6O_2$ Cl_2 H_2O | C, 55.65; H, 3.43; N, 16.76 (C, 55.55; H, 3.65; N, 16.90) | 142 | b |
| 123 |  | >300 | $C_{22}H_{14}N_6O_2$ Cl_2 1.75 H_2O | C, 53.11; H, 3.12; N, 16.84 (C, 53.19; H, 3.55; N, 16.92) | 143 | b |
| 124 |  | 固形 泡状物 | $C_{18}H_{14}Cl_2N_6$ O_3 HCl 0.33 ジオキサン 1.1 H_2O | C, 45.08; H, 3.81; N, 15.74 (C, 44.75; H, 3.86; N, 16.20) | 144 | b |
| 125 |  | 固形 泡状物 | $C_{21}H_{14}N_6O_3$ Cl_2 2HCl 2 H_2O | C, 43.93; H, 3.48; N, 14.23 (C, 43.62; H, 3.49; N, 14.53) | 145 | b |
| 126 |  | >300 | $C_{19}H_{16}N_6O_3$ Cl_2 2 HCl 1.4 H_2O | C, 42.05; H, 3.52; N, 15.28 (C, 41.84; H, 3.84; N, 15.41) | 146 | b |

| | | | | | | |
|-----|--|-----------|---|--|-----|---------|
| 127 |  | 固形 泡状物 | $C_{21}H_{14}N_6O_3$ Cl_2 $0.6 H_2O$ 0.06ジオキサン | C, 45.99; H, 3.35; N, 14.66 (C, 45.69; H, 3.19; N, 15.05) | 147 | b |
| 128 |  | 231-233 | $C_{21}H_{15}N_7O_3$ Cl_2 $1.5 H_2O$ | C, 49.60; H, 3.28; N, 19.22 (C, 49.33; H, 3.55; N, 9.17) | 148 | a 続いて b |
| 129 |  | 230-232 | $C_{23}H_{16}N_6O_3$ Cl_2 $1.5 H_2O$ | C, 53.09; H, 3.40; N, 15.87 (C, 52.89; H, 3.67; N, 16.09) | 149 | a |

実施例 130

(一) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)

—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩

水酸化ナトリウム (1モル水溶液0.959ml, 0.959ミリモル) を、
(—) —6, 7—ジクロロ—5— [3—メトキシメチル—5— (3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオン (実施例111を参照されたい) (0.428g, 0.959ミリモル) の水 (10ml) 中懸濁液に対して加え、そしてその混合物を0.5時間攪拌した。得られた溶液を濾過し、そして濾液を凍結乾燥させて、標題化合物 (0.43g, 94%) を白色固体, mp 260°C (分解) として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 42.90 ; H, 2.89 ; N, 17.76。

C₁₇ H₁₁ Cl₂ N₆ Na O₃ · 1.5 H₂ O 計算値 : C, 42.78 ; H, 3.17 ; N, 17.61。

$[\alpha]_D^{25} = -22.8^\circ$ (C=0.1, H₂O)。

実施例131

(—) —6, 7—ジクロロ—5— [3—メトキシメチル—5— (3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩の静脈内用製剤

静脈内注射によって20mg/ml用量の活性成分を投与するのに適当な製剤を、(—) —6, 7—ジクロロ—5— [3—メトキシメチル—5— (3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩, 1.5 H₂ O (実施例130を参照されたい) (22.4mg/単位用量)、塩化ナトリウム (9.0mg/単位用量) および注射用水 (1.0mlまで) を用いて調製した。

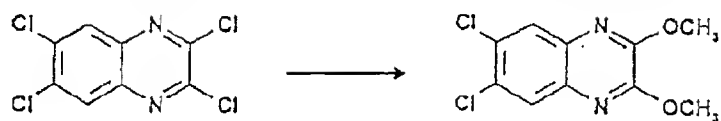
製剤を製造するためには、適当な容器中において塩化ナトリウムを全容量の75%の水中に混合しながら溶解させる。次に、(—) —6, 7—ジクロロ—5— [3—メトキシメチル—5— (3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩, 1

5 H₂Oを加え且つ混合することによって溶解させる。次に、その溶液を水で容量まで調製し、そして透明化用0.2ミクロンフィルターを介して濾過する。その濾液を、最終透明化用フィルターを用いて無菌条件下で滅菌10mlガラスアンプル中に充填し、そしてアンプルを密封する。

次の製造例は、前述の実施例で用いられたいくつかの中間体の合成を詳しく説明する。

製造例1

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン



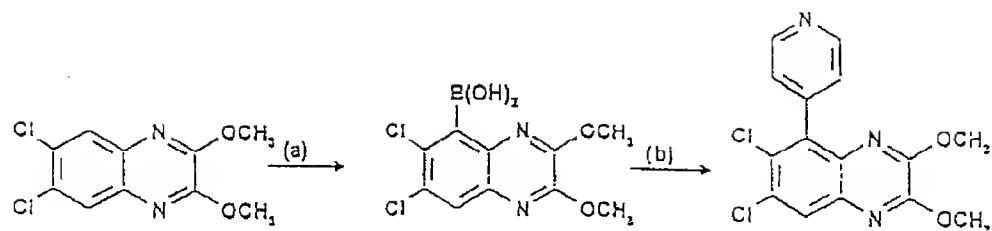
ナトリウムメトキシドの溶液（メタノール中25%wt/v, 190mL, 880ミリモル）を、2, 3, 6, 7-テトラクロロキノキサリン（106g, 400ミリモル）のメタノール（1400mL）中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で滴加した。3日後、ナトリウムメトキシドの溶液（メタノール中25%wt/v, 40mL, 190ミリモル）に続いてテトラヒドロフラン（300mL）を加えた。その反応混合物を還流下で5分間加熱し、冷却し、減圧下で濃縮して少量にし、そして水（500mL）中に注いだ。その沈澱を濾過によって集め且つ水で洗浄して、標題化合物（97g, 95%）を桃色固体, mp 144~146℃として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 4.14 (6H, s), 7.88 (2H, s)。

m/z (サーモスプレー) 259 (MH⁺)。

製造例2

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリン



(a) リチウムジイソプロピルアミドモノ (テトラヒドロフラン) (シクロヘキサン中 1.5M, 6.18mL, 9.26ミリモル) を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン (製造例1, 2.0g, 7.72ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (150mL) 中攪拌懸濁液に対して窒素下において -78°C で加えた。 -78°C で1時間後、ホウ酸トリメチル (1.47mL, 2.0g, 19.3ミリモル) を加えた。その溶液を更に1時間攪拌した後、18時間放置して室温に達させた。水 (50mL) を加え、その溶液を 2M 塩酸水溶液で pH 1 まで酸性にし、そしてジクロロメタン (3 x 150mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上において溶離剤としてジクロロメタン:メタノール (100:0~99:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-ホウ酸 (0.610g, 26%) を淡褐色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.97$ (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.88 (1H, s), 8.50 (2H, s)。
 m/z (サーモスプレー) 303 (MH $^+$)。

(b) 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1mL)、エタノール (0.5mL) およびトルエン (10mL) の混合物中の 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-ホウ酸 (0.27g, 0.89ミリモル)、4-ブロモピリジン (0.14g, 0.89ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031g, 0.026ミリモル) の混合物を、窒素下の還流下で 24 時間加熱した。冷却した後、その混合物を水 (20mL) とジ

クロロメタン (20mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相をジクロロ

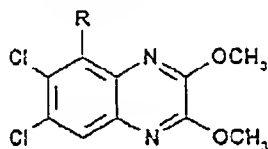
メタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 且つ減圧下で濃縮して褐色固体を与え、これを、シリカゲル上においへキサン：酢酸エチル (3 : 1 容量) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.113 g, 38%) をベージュ色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.80 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.30 (2H, d, J = 5 Hz), 7.97 (1H, s), 8.73 (2H, d, J = 5 Hz)。

m/z (サーモスプレー) 336 (MH⁺)。

製造例 3 ~ 5

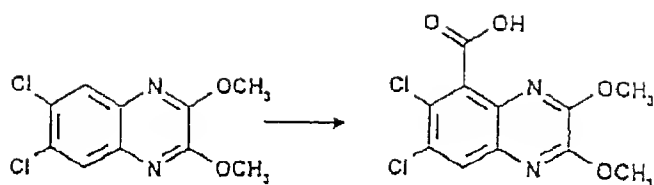
次の表で示された化合物を、製造例 2 の b 部分の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-ホウ酸、および 4-ブロモピリジンの代りの適当な複素環式臭化物 (R-Br) を用いて製造した。



| 製造例 番号 | R | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) および m/z |
|-----------|---|--|
| 3 | | δ = 3.77 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.35 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=5Hz). (サーモスプレー) 336 (MH ⁺) |
| 4 | | δ = 3.77 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.38 (1H, t, J=3Hz), 8.00 (1H, s), 8.95 (2H, d, J=3Hz). (サーモスプレー) 337 (MH ⁺) |
| 5 | | δ = 3.89 (3H, s), 4.19 (3H, s), 8.02 (1H, s), 8.83 (2H, s), 9.26 (1H, s). (サーモスプレー) 337 (MH ⁺) |

製造例 6

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボン酸

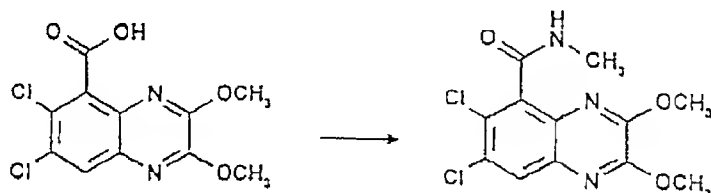


リチウムジイソプロピルアミドモノ（テトラヒドロフラン）（シクロヘキサン中1.5M, 15.5mL, 23.3ミリモル）を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン（製造例1, 5.0g, 19.3ミリモル）の乾燥テトラヒドロフラン（150mL）中攪拌懸濁液に対して窒素下において -78°C で加えた。その反応混合物をこの温度で1時間攪拌した後、その溶液中に無水二酸化炭素を -78°C で1時間通気した。飽和塩化アンモニウム水溶液（80mL）を加え、そして得られた混合物を室温に達させ、2M塩酸水溶液を用いてpH1まで酸性にし、そして酢酸エチル（3 x 50mL）で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を1M水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。その水溶液を、2M塩酸水溶液を用いてpH1まで酸性にし、そしてジクロロメタン（3 x 50mL）で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）且つ減圧下で濃縮して、標題化合物（4.0g, 68%）を淡褐色固体、mp $230 \sim 232^{\circ}\text{C}$ として与えた。

¹H-NMR（300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta = 3.98$ （3H, s）, 4.04（3H, s）, 8.02（1H, s）, 13.85（1H, br s）。

製造例7

6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-（N-メチルカルバモイル）キノキサリン



6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボン酸（製造例6, 0.890g, 2.93ミリモル）のジクロロメタン（25mL）中、窒素下室温溶液に対して、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（50 μL , 47.

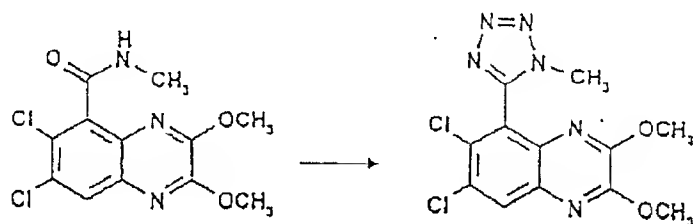
2 mg, 0.64ミリモル) に続いて塩化オキサリル (0.338 mL, 3.8ミリモル) を加えた。0.5時間後、その混合物を減圧下で濃縮した。その残留物に対して窒素下の室温で、ジクロロメタン (10 mL) に続いてメチルアミン (エタノール中 33% w/w 溶液, 10 mL, 80.3モル) を加えた。10分後、その混合物を減圧下で蒸発させ、そして残留物をジクロロメタン (20 mL) と 1M 塩酸水溶液とに分配した。有機抽出物を乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上において溶離剤としてジクロロメタン:メタノール (100:0~99:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して固体を与え、これをトルエンから再結晶させて、標題化合物 (0.570 g, 61%) を白色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.11 (3H, d, J = 3 Hz), 4.10 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.87 (1H, br d, J = 3 Hz), 7.87 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 316 (MH⁺)。

製造例 8

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) キノキサリン



五塩化リン (0.136 g, 0.65ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-メチルカルバモイル) キノキサリン (製造例 7, 0.197 g, 0.62ミリモル) のトルエン (7 mL) 中溶液に対して加え、そして

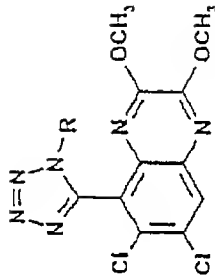
てその混合物を窒素下の還流下において1時間加熱した。その反応を室温まで冷

却し、そしてアジ化トリメチルシリル ($123\ \mu\text{L}$, $0.107\ \text{g}$, $0.93\ \text{mmol}$) を加えた。室温で18時間攪拌した後、希アンモニア水溶液 ($20\ \text{mL}$) を加え、そしてその混合物をジクロロメタン ($3 \times 50\ \text{mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4) 且つ減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 ($0.080\ \text{g}$, 38%) を白色固体として与えた。




¹H-NMR ($300\ \text{MHz}$, CDCl_3) : $\delta = 3.84\ (3\text{H}, \text{s})$, $3.90\ (3\text{H}, \text{s})$, $4.14\ (3\text{H}, \text{s})$, $8.15\ (1\text{H}, \text{s})$ 。
 m/z (サーモスプレー) $341\ (\text{MH}^+)$ 。

製造例9～17

次の表で示された化合物を、製造例7および8の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボン酸、およびメチルアミンの代りの適当な第一アミン (R-NH_2) を用いて製造した。

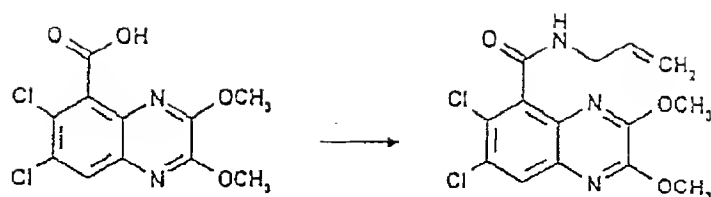


| 製造例 番号 | R | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) および m/z | 製造例 8 からの変更 |
|-----------|---|--|--------------------------------|
| 9 | | $\delta = 1.18$ (3H, m), 1.50 (1H, m), 1.72 (4H, m), 1.94 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.08 (1H, m), 8.32 (1H, s). (サ-モスブレ-) 409 (MH ⁺) | フラッシュクロマトグラフィー せず。酢酸エチルで研和。 |
| 10 | | $\delta = 3.18$ (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.92 (2H, m), 7.10 (3H, m), 8.10 (1H, s). (サ-モスブレ-) 431 (MH ⁺) | - |
| 11 | | $\delta = 3.64$ (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.84 (1H, d, J=18Hz), 5.10 (1H, d, J=18Hz), 8.12 (1H, s). (サ-モスブレ-) 399 (MH ⁺) | - |
| 12 | | $\delta = 1.58$ (6H, m), 3.80 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.28 (1H, m), 8.14 (1H, s). (サ-モスブレ-) 369 (MH ⁺) | - |
| 13 | | $\delta = 1.46$ (3H, t, J=10Hz), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.20 (2H, m), 8.16 (1H, s). (サ-モスブレ-) 355 (MH ⁺) | - |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 14 |  | $\delta = 3.64$ (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.26 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 6.84 (2H, m), 7.12 (3H, m), 8.06 (1H, s). (サ-モスブレ-) 417 (MH ⁺) | - |
| 15 |  | $\delta = 3.14$ (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.24 (1H, m), 4.40 (1H, m), 8.12 (1H, s). (サ-モスブレ-) 385 (MH ⁺) | - |
| 16 |  | $\delta = 3.80$ (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.38 (5H, m), 8.06 (1H, s). (サ-モスブレ-) 403 (MH ⁺) | Spherisorb (商標) S50DS2 カラム 上で70:30容量の水:メタノールで 溶離する逆相分離用高性能液体クロ マトグラフィーによって単離された |
| 17 | $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ | $\delta = 3.82$ (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 8.18 (1H, s). (サ-モスブレ-) 409 (MH ⁺) | クロマトグラフィー溶離剤: 1:1~3:7容量まで変化するヘキサン :ジクロロメタンを用いる勾配溶離 |

製造例18

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル) キノ
キサリン

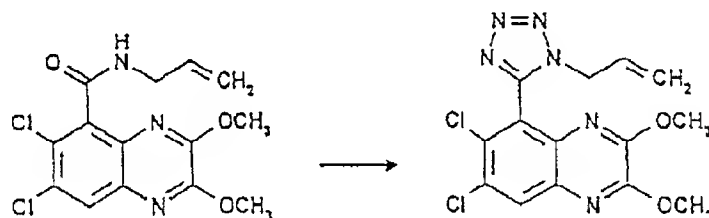


標題化合物を、製造例7の場合と同様の方法によって、メチルアミンの代りにアリアルミンを用いて製造した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 4.10 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.19 (2H, m), 5.10 (1H, d, J = 10Hz), 5.38 (1H, dd, J = 2, 10Hz), 5.85 (1H, br s), 6.00 (1H, m), 7.88 (1H, s)。
m/z (サーモスプレー) 342 (MH⁺)。

製造例19

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル) キノキサリン

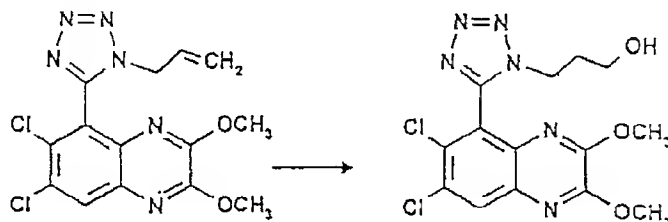


標題化合物を、製造例8の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-メチルカルバモイル) キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル) キノキサリンを用いて製造した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.80 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.80 (2H, m), 5.02 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.80 (1H, m), 8.10 (1H, s)。
m/z (サーモスプレー) 367 (MH⁺)。

製造例20

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]キノキサリン



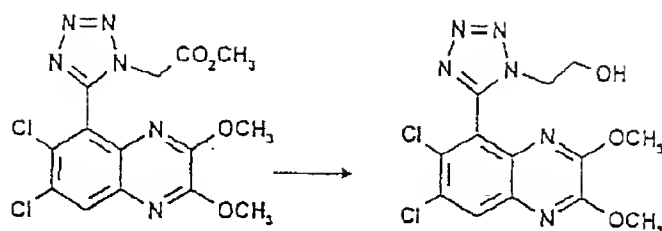
9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン (テトラヒドロフラン中 0. 5 M, 9. 1 mL, 4. 55 ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル) キノキサリン (製造例 19, 0. 67 g, 1. 82 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で滴加した。その反応混合物を還流下で 18 時間加熱し、トリメチルアミン-N-オキシド (1. 03 g, 13. 7 ミリモル) を、その冷却反応混合物に対して少量ずつ加え、そしてその混合物を還流下で 2 時間加熱した後、減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール (100:0~99. 5:0. 5 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0. 510 g, 73%) を白色固体, mp 188~189°C として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2. 04 (2H, m), 3. 60 (2H, m), 3. 82 (3H, s), 4. 16 (3H, s), 4. 30 (2H, m), 8. 12 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 769 (MH⁺)。

製造例 21

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]キノキサリン



水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中1M, 0.7mL, 0.7ミリモル）を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(1-メトキシカルボニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)キノキサリン（製造例11, 0.126g, 0.32ミリモル）のジクロロメタン（15mL）中撹拌溶液に対して窒素下において-78℃で滴加した。1時間後、その反応混合物を室温まで暖め、そして水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中1M, 0.7mL, 0.7ミリモル）を加え、続いて30分後に更に水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中1M, 0.7mL, 0.7ミリモル）を加えた。更に0.25時間後、飽和塩化アンモニウム溶液（20mL）をその混合物に対して加え、そして水性相をジクロロメタン（2 x 25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（50mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、そして減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール（99：1容量）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（93mg, 79%）を白色固体として与えた。

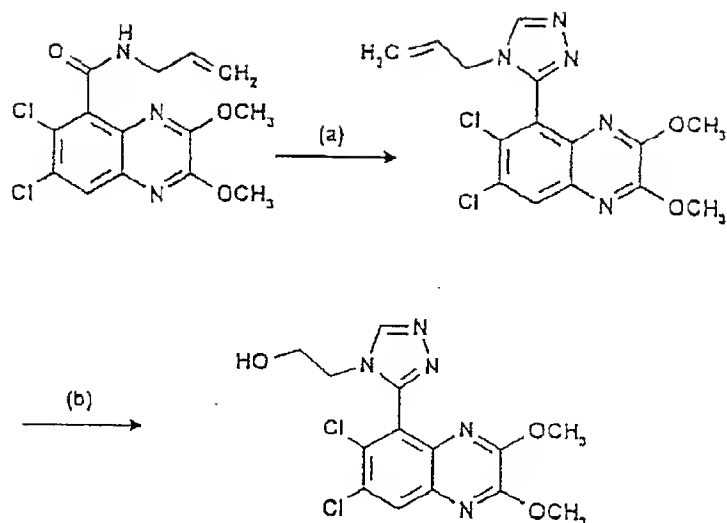
¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=3.84（3H, s）, 4.08（2H, m）, 4.18（3H, s）, 4.28（2H, m）, 8.14（1H, s）。

m/z（サーモスプレー）371（MH⁺）。

製造例22

6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)

-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]キノキサリン



(a) 五塩化リン (0.67 g, 3.22 ミリモル) を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル)キノキサリン (製造例18, 1.0 g, 2.93 ミリモル) のトルエン (40 mL) 中攪拌懸濁液に対して室温で加えた後、還流下で1時間加熱した。冷却した後、ホルミルヒドラジン (0.585 g, 8.79 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.592 g, 8.79 ミリモル) を加え、そしてその混合物を還流下で1時間加熱した。冷却した後、その混合物を酢酸エチル (60 mL) と10% w/w 炭酸カリウム水溶液 (60 mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル (1 : 10 ~ 1 : 1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(4-アリル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン (0.112 g, 10%) を白色固体, mp 206 ~ 208 °C として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.88 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 3 Hz), 5.16 (2H, m), 5.79 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 366 (MH⁺)。

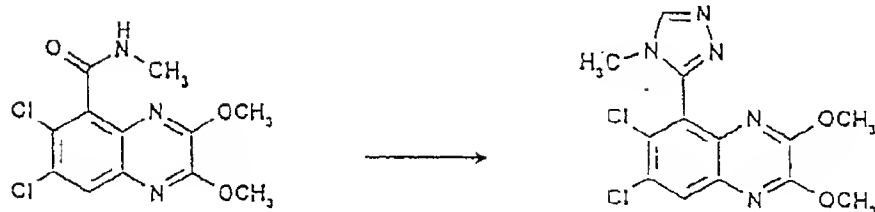
(b) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-アリル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) キノキサリン (0.1 g, 0.273 ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液を-70℃まで冷却し、そしてオゾン/酸素流を0.5時間通過させた。次に、窒素流を0.25時間通過させた後、メタノール (3 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (0.026 g, 0.683 ミリモル) を加えた。室温まで加温した後、その混合物をジクロロメタン (10 mL) とブライン (10 mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上において酢酸エチル : メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.042 g, 40%) をオフホワイト固体, mp 212 ~ 214℃として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.78 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.92 (2H, m), 4.18 (3H, s), 8.07 (1H, s), 8.63 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 370 (MH⁺)。

製造例 23

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) キノキサリン



標題化合物を、製造例 22 の工程 (a) の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル) キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-メチルカルバモイル) キノキサリン (製造例 7) を用いて製造した。シリカゲル上においてトル

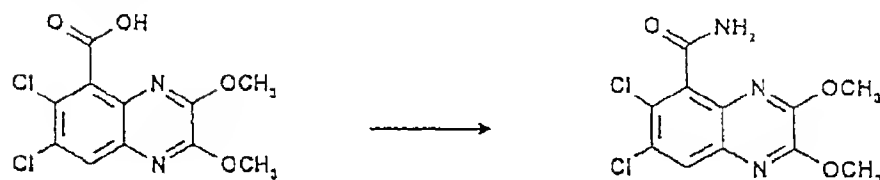
エン：酢酸エチル（1：1～0：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、オフホワイト固体を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz, CDCl_3 ）： $\delta=3.52$ （3H, s）, 3.88（3H, s）, 4.17（3H）, 8.07（1H, s）, 8.37（1H, s）。

m/z （サーモスプレー）340（ MH^+ ）。

製造例24

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボキサミド



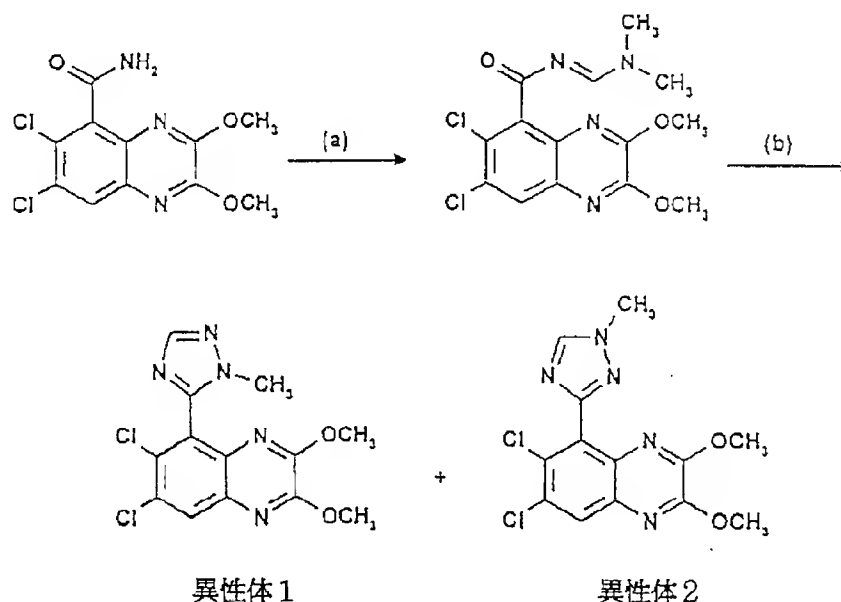
標題化合物を、製造例7の場合と同様の方法によって、メチルアミンの代りに気体アンモニアを用いて製造して、淡黄色固体を与えた（処理中にクロマトグラフィーは必要なかった）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta=4.00$ （3H, s）, 4.06（3H, s）, 7.80（1H, br. s）, 7.92（1H, br. s）, 8.00（1H, s）。

m/z （サーモスプレー）302（ MH^+ ）。

製造例25

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン（異性体1）および6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン（異性体2）



(a) N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (25 mL) 中の6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボキサミド (製造例24, 1.96 g, 6.49ミリモル) を、還流下で2時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物をジエチルエーテルで研和して、N¹, N¹-ジメチル-N²-[6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-イルカルボニル]ホルムアミジン (2.14 g, 92%) を淡黄色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.18 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.88 (1H, s), 8.62 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 357 (MH⁺)。

(b) N¹, N¹-ジメチル-N²-[6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-イルカルボニル]ホルムアミジン (2.14 g, 5.99ミリモル) およびヒドラジン水和物 (0.599 g, 11.98ミリモル) の氷酢酸 (80 mL) 中混合物を、還流下で2時間加熱した。冷却した後、その固体を濾過によって集め且つジエチルエーテルで洗浄した。この固体の一部分 (1.108 g) を、乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中に窒素下の室温

で懸濁させ、そして水素化ナトリウム（油中80%w/w分散液、0.122g、4.08ミリモル）で処理した。0.25時間攪拌した後、ヨードメタン（0.579g、4.08ミリモル）を加え、そしてその混合物を50℃で6時間加熱した。その混合物を冷却し、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。その残留物をジクロロメタン（80mL）とブライン（80mL）とに分配した。相を分離し、そして水性相をジクロロメタン（2 x 80mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル（4：1～1：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される生成物として、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(1-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン（0.18g, 10%）として暫定的に与えられる異性体1を白色固体、mp 208～210℃として与えた。

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=3.73（3H, s）, 3.89（3H, s）, 4.18（3H, s）, 8.10（1H, s）, 8.13（1H, s）。

m/z（サーモスプレー）340（MH⁺）。

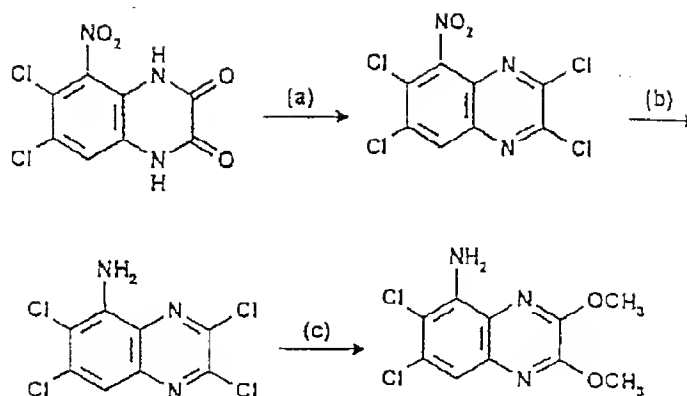
次に溶離される生成物である、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン（0.11g, 6%）として暫定的に与えられる異性体2は、白色固体、mp 184～186℃として得られた。

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=3.90（3H, s）, 4.09（3H, s）, 4.16（3H, s）, 8.02（1H, s）, 8.28（1H, s）。

m/z（サーモスプレー）340（MH⁺）。

製造例26

5-アミノ-6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン



(a) 6, 7-ジクロロ-5-ニトロ-2, 3 (1 H, 4 H) -キノキサリンジオン (WO-A-94/00124号の実施例1, 84 g, 0.34モル)、塩化チオニル (840 mL) およびジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合物を、還流下で3時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。酢酸エチル (300 mL) を加え、そして減圧下の蒸発によって除去した後、この手順を石油エーテル (b p 100~120℃) で繰返した。固体残留物を石油エーテル (b p 100~120℃) から再結晶させて、2, 3, 6, 7-テトラクロロ-5-ニトロキノキサリン (78 g, 73%) を淡黄色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 8.6 (1H, s)。

(b) 塩化スズ (II) 二水和物 (346.3 g, 1.54モル) を、2, 3, 6, 7-テトラクロロ-5-ニトロキノキサリン (96.2 g, 0.31モル) の酢酸エチル (1.8 L) 中溶液に対して加えた。その混合物を還流下で4時間加熱し、冷却し、そして過剰の飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に注意深く注いだ。その混合物を、セライト (CELITE) (商標) を介して濾過し、酢酸エチルで十分に洗浄した。濾過ケーキを追加の酢酸エチルで浸軟させ、そしてその固体材料を濾去した。合わせた酢酸エチル相を乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で濃縮して、5-アミノ-2, 3, 6, 7-テトラクロロキノキサリン (73.4 g, 84%) を黄色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.45 (2H, br, s),

7.47 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 385 (MH^+)。

(別の製造において、この還元工程は、水性酢酸中において鉄やすり屑を用いて行われた)。

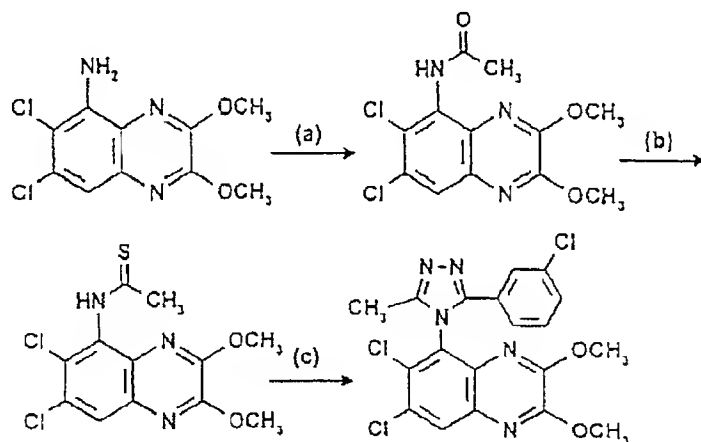
(c) ナトリウムメトキシドの溶液 (メタノール中25%w/w, 274 mL, 1.28モル) を、5-アミノ-2, 3, 6, 7-テトラクロロキノキサリン (72.4 g, 0.256モル) の乾燥メタノール (1 L) 中懸濁液に対して加え、そして得られた混合物を還流下で30分間加熱した。その混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、そして残留物を水と酢酸エチルとに分配した (合計8 L)。有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$) 且つ減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノールで研和した後、ジクロロメタン (2 L) 中に溶解させ、そして濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色固体 (55.0 g, 79%) として与えた。

^1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 4.13 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.07 (2H, br s), 7.26 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 274 (MH^+)。

製造例 27

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 塩化アセチル (5.71 mL, 6.30 g, 80.3ミリモル) を、5

-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (製造例 26,

20.49 g, 64.8ミリモル) のトルエン (500 mL) 中で激しく攪拌された懸濁液に対して加え、そして得られた混合物を還流下で2時間加熱した。冷却した後、その生成物を濾過によって集め、トルエンで洗浄し、そして吸引によって15時間乾燥させて、5-アセトアミド-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (20.49 g, 89%) をベージュ色固体として生成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2.11 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.91 (1H, s), 9.80 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 316 (MH⁺)。

(b) 5-アセトアミド-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (20.49 g, 64.8ミリモル) を、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (ローソン試薬) (15.7 g, 38.9ミリモル) のトルエン (432 mL) 中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で加えた。その混合物を還流温度まで25分間暖め且つその温度で更に90分間維持した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-チオアセトアミドキノキサリン (17.54 g, 81%) を黄色泡状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2.70 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.05 (3H, s), 8.05 (1H, s), 11.74 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 332 (MH⁺)。

(c) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-チオアセトアミドキノキサリン (250 mg, 0.753ミリモル)、3-クロロベンズヒドラジド (167 mg, 0.978ミリモル)、酸化水銀 (II) (163 mg, 0.753ミリモル)、粉末4 Åモレキュラーシーブ (175 mg) およびn-ブタノール (7 mL) の混合物を、還流下で18時間加熱した。冷却した後、その混合物を、

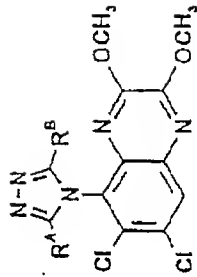
アーボセル (ARBOCEL) (商標) 濾過助剤を介して濾過し、そしてその残留物をジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して緑色固体を与え、これをジクロロメタン中に溶解させ、2 M塩酸水溶液に続いてブラインで2回洗浄した後、乾燥させ (MgSO_4) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール (98:2 容量) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (120 mg, 35%) を淡黄色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.13 (2H, s), 7.25 (1H, 不明瞭), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s)。

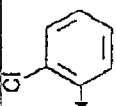
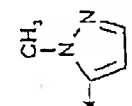

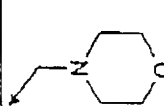
m/z (サーモスプレー) 450 (MH^+)。



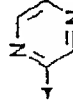
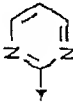

製造例 28 ~ 95

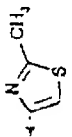
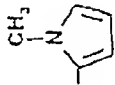

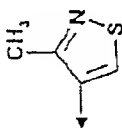
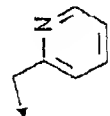
次の表で示された化合物を、製造例 27 の場合と同様の方法によって、5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン、および適当な酸塩化物 ($\text{R}^{\text{A}}\text{COCl}$) およびヒドラジド ($\text{R}^{\text{B}}\text{CONHNH}_2$) を用いて製造した。



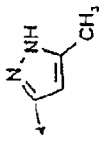
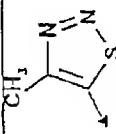
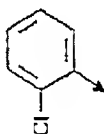


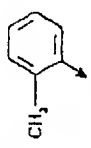
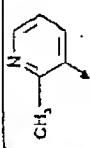
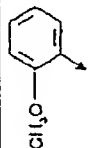
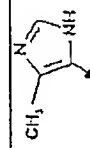
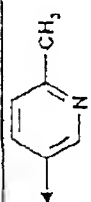
| 製造 例番 号 | 酸塩化物 からのR ^A | ヒドラジド からのR ^B | mp (°C) | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) またはm/zまたは元素分析 (%) | 工程(c)の処理お よびクロマトグラ フィー溶離剤変更 | ヒドラジド の参考文献 |
|---------------|-----------------------------------|----------------------------|---------|---|-----------------------------------|----------------|
| 28 | CH ₃ CH ₂ - | | - | δ = 1.24 (3H, t, J=8Hz), 2.45 (1H, dq, J=15, 8Hz), 2.59 (1H, dq, J=15, 8Hz), 3.88 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.24 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.43 (1H, br s), 8.51-8.55 (1H, m). m/z (サ-モスプレー) 431 (M ⁺). | 酸洗浄せず | - |
| 29 | CH ₃ CH ₂ - | -CH ₃ | - | δ = 1.18 (3H, t, J=8Hz), 2.12 (3H, s), 2.36-2.50 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.09 (1H, s). m/z (サ-モスプレー) 368 (M ⁺). | 酸洗浄せず | - |
| 30 | CH ₃ CH ₂ - | | - | δ = 1.20 (3H, t, J=8Hz), 2.47 (1H, dq, J=15, 8Hz), 2.68 (1H, dq, J=15, 8Hz), 3.38 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=9Hz), 6.86 (1H, J=9Hz), 7.23 (1H, m, 不明瞭), 7.48 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, s). m/z (サ-モスプレー) 460 (M ⁺). | - | - |

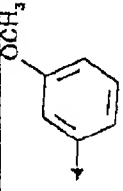
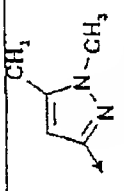
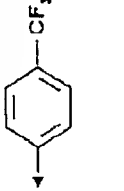
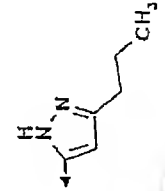
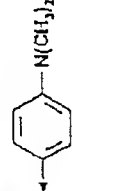
| | | | | | | |
|----|---------------------------|---|---|--|-------|--------------------------------|
| 31 | CH_3CH_2- |  | - | $\delta = 1.24$ (3H, t, J=8Hz), 2.48-2.58 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, m), 7.26 (3H, m, 不明瞭), 7.98 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 460 (MH ⁺). | - | - |
| 32 | CH_3CH_2- | H | - | $\delta = 1.24$ (3H, t, J=8Hz), 2.55 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.19 (3H, s), 8.09 (1H, s), 8.11 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 354 (MH ⁺). | - | - |
| 33 | CH_3CH_2- |  | - | $\delta = 1.24$ (3H, t, J=8Hz), 2.50 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.21 (3H, s), 5.29 (1H, s), 5.44 (1H, s), 7.19 (1H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 433.6 (MH ⁺). | - | 製造例121 |
| 34 | CH_3CH_2- |  | - | $\delta = 1.19$ (3H, t, J=8Hz), 1.99 (6H, s), 2.44 (2H, m), 3.38 (2H, q, J=12Hz), 3.86 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.15 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 410.6 (MH ⁺). | 酸洗浄せず | - |
| 35 | CH_3CH_2- |  | - | $\delta = 1.20$ (3H, t, J=8Hz), 2.21 (2H, br d), 2.49 (2H, m), 3.21 (2H, br d), 3.51 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.19 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 452.9 (MH ⁺). | 酸洗浄せず | Eur. J. Med. Chem., 1994, 389. |

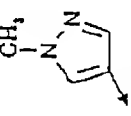
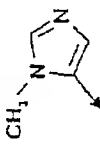
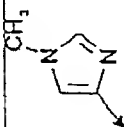
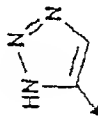
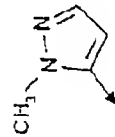
| | | | | | | |
|----|-------------------|---|---------------------|--|------------------------------|-------------------------------------|
| 36 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.04$ (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.23 (2H, d, J=6Hz), 8.13 (1H, s), 8.50 (2H, d, J=6Hz). m/z (サ-モスブレ-) 417 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 99:1容量の酢酸エチル:メタノール | - |
| 37 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.13$ (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.07 (1H, m), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=5Hz), 8.05 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8Hz). m/z (サ-モスブレ-) 417 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 99:1容量の酢酸エチル:メタノール | Aust. J. Chem., 38(10), 1491 (1985) |
| 38 | CH ₃ - |  | 200- 202 (分解) | $\delta = 2.27$ (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.99 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.39 (1H, m), 9.52 (1H, m). m/z (サ-モスブレ-) 418 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 酢酸エチル | Chem. Absl., 103, 104893e (1985) |
| 39 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.27$ (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.09 (1H, t, J=5Hz), 8.05 (1H, s), 8.50 (2H, d, J=5Hz). m/z (サ-モスブレ-) 418 (MH ⁺). | - | 製造例117 |
| 40 | CH ₃ - |  | 183- 185 | $\delta = 2.23$ (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.43 (1H, m), 8.52 (1H, m). m/z (サ-モスブレ-) 417 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 | - |


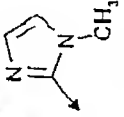
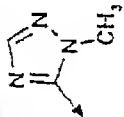
| | | | | | | |
|----|-------------------|---|---|---|-------------------------|-------------------------------------|
| 41 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.21$ (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.69 (1H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 437 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 | Aust. J. Chem., 38(8), 1257 (1985) |
| 42 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.20$ (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.4 (1H, m), 5.85 (1H, m), 6.65 (1H, m), 8.10 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 419 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 | - |
| 43 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.16$ (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.24 (1H, m), 8.30 (1H, s), 9.08 (1H, m), 9.24 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 418 (MH ⁺). | ヘキサン: 酢酸 エチル (1:1容量) | J. Am. Chem. Soc., 75, 4086 (1953). |
| 44 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.27$ (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.15 (3H, s), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 437 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 | J. Chem. Soc., 1963, 2032 |
| 45 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.16$ (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.17 (1H, s), 6.91 (1H, t, J=4Hz), 7.26 (1H, 不明瞭), 7.42 (1H, t, J=4Hz), 8.00 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 430.8 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 | J. Am. Chem. Soc., 75, 1933 (1953). |

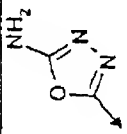
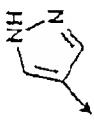

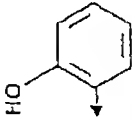
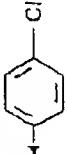
| | | | | | |
|----|-----------------|---|---|--|--|
| 46 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.15$ (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (1H, d, J=15Hz), 4.05 (1H, d, J=15Hz), 4.17 (3H, s), 6.98 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=5Hz). m/z (サ-モスブレ-) 430.8 (MH^+). | 製造例120 |
| 47 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.17$ (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.80 (1H, d, J=15Hz), 4.01 (1H, d, J=15Hz), 4.17 (3H, s), 6.79 (2H, d, J=5Hz), 8.05 (1H, s), 8.22 (2H, d, J=15Hz). m/z (サ-モスブレ-) 431.0 (MH^+). | 酸洗浄せず。 J. Am. Chem. Soc., 1953, 1933. |
| 48 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.20$ (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.16 (3H, s), 6.19 (1H, 幅広 s), 8.08 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 420.0 (MH^+). | - |
| 49 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.28$ (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.18 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 437.6 (MH^+). | - |
| 50 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.29$ (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.09 (1H, t, J=8Hz), 7.25 (2H, m, 不明瞭), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 451.2 (MH^+). | - |

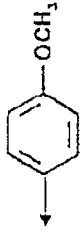

| | | | | | | |
|----|-----------------|---|---|--|--------|---------------------------------|
| 51 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.23$ (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.17 (3H, s), 6.89 (2H, s), 7.18 (3H, s), 7.99 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 429.2 (MH^+). | - | - |
| 52 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.22$ (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.96 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=4\text{Hz}$). m/z (サ-モスブレ-) 431.1 (MH^+). | 酸洗浄せず。 | 製造例118 |
| 53 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.28$ (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=5\text{Hz}$) 7.25 (1H, 不明瞭), 7.51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 446.1 (MH^+). | - | - |
| 54 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.21$ (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.19 (1H, s), 8.03 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 420.0 (MH^+). | 酸洗浄せず。 | 製造例119 |
| 55 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.21$ (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 431.1 (MH^+). | 酸洗浄せず。 | J. Prak. Chem., 1932, 133 |

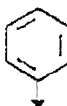
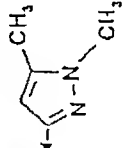
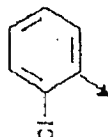
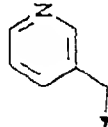
| | | | | | | |
|----|-------------------|---|---------|---|--|--|
| 56 | CH ₃ - |  | 固形泡状物 | $\delta = 2.22$ (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.82 (2H, m), 7.06 (2H, m), 8.05 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 446 (MH ⁺). | 酢酸エチル | - |
| 57 | CH ₃ - |  | 油状物 | $\delta = 2.03$ (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.25 (1H, s), 8.10 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 434 (MH ⁺). | 酢酸エチル | Bull. Pharm. Sci. Assiat Univ., 13(2), 145 (1990). |
| 58 | CH ₃ - |  | 固形泡状物 | $\delta = 2.23$ (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.50 (4H, m), 8.08 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 484.5 (MH ⁺). | ヘキサン：酢酸エチル (1:1~1:3~0:1容量まで変化)を用いる勾配溶離 | - |
| 59 | CH ₃ - |  | 232-234 | $\delta = 0.90$ (3H, t, J=8Hz), 1.58 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.30 (1H, s), 8.06 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 448.5 (MH ⁺). | ヘキサン：酢酸エチル (1:3~0:1容量まで変化する)を用いる勾配溶離 | 製造例123 |
| 60 | CH ₃ - |  | 油状物 | $\delta = 2.18$ (3H, s), 2.87 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.47 (2H, dd, J=8Hz), 7.22 (2H, dd, J=8Hz), 8.04 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 459.5 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。ジクロロメタン：メタノール (100:0~99:1容量まで変化)を用いる勾配溶離 | - |

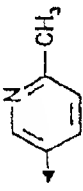
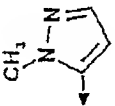
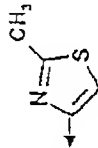
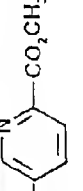
| | | | | | | |
|----|-------------------|---|-------|---|--|-------------------------------|
| 61 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.20$ (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.05 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 420.3 (MH ⁺). | 酢酸エチル : メタノール (2:98容量) | 製造例124 |
| 62 | CH ₃ - |  | 固形泡状物 | $\delta = 2.22$ (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.17 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 419.8 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 酢酸エチル : メタノール (100:0~98:2容量まで変化)を用いる勾配溶離 | J. Am. Chem. Soc., 1949, 2444 |
| 63 | CH ₃ - |  | 固形泡状物 | $\delta = 2.20$ (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.05 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 420.1 (MH ⁺). | 酸洗浄せず。 酢酸エチル : メタノール (100:0~98:2容量まで変化)を用いる勾配溶離 | J. Chem. Soc., 1928, 31 |
| 64 | CH ₃ - |  | - | $\delta = 2.26$ (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.17 (3H, s), 8.12 (1H, s), 8.15 (1H, br s). m/z (サ-モスブレ-) 407 (MH ⁺). | 酢酸エチル | 製造例126 |
| 65 | CH ₃ - |  | 固形泡状物 | $\delta = 2.23$ (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.2 (1H, s), 8.10 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 420.5 (MH ⁺). | 酢酸エチル | 製造例121 |




| | | | | | | | |
|----|-----------------|---|---------|--|--|---|----------------------------------|
| 66 | CH_3^- |  | 222-225 | $\delta = 2.25$ (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=10Hz), 7.66 (2H, d, J=10Hz), 8.13 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 528 (MH^+). | $\delta = 2.25$ (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=10Hz), 7.66 (2H, d, J=10Hz), 8.13 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 528 (MH^+). | 酢酸エチル：ヘキサン (95:5~100:0 容量まで変化する) を用いる勾配 | J. Prak. Chem., 91, 431 (1915). |
| 67 | CH_3^- | $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 196-198 | $\delta = 1.24$ (3H, t, J=7Hz), 2.24 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 8.07 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 412 (MH^+). | $\delta = 1.24$ (3H, t, J=7Hz), 2.24 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 8.07 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 412 (MH^+). | - | J. Prak. Chem., 125, 218 (1930). |
| 68 | CH_3^- | $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 油状物 | $\delta = 1.17$ (3H, t, J=5Hz), 2.19 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 3.93 (2H, q, 不明瞭), 4.18 (3H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 426 (MH^+). | $\delta = 1.17$ (3H, t, J=5Hz), 2.19 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=14Hz), 3.66 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (3H, s), 3.93 (2H, q, 不明瞭), 4.18 (3H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 426 (MH^+). | - | J. Prak. Chem., 125, 218 (1930). |
| 69 | CH_3^- |  | 242-245 | $\delta = 2.23$ (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.05 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 420 (MH^+). | $\delta = 2.23$ (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.05 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 420 (MH^+). | 酸洗浄せず。 | 製造例125 |
| 70 | CH_3^- |  | 248-249 | $\delta = 2.27$ (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.38 (3H, s), 7.53 (1H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 421 (MH^+). | $\delta = 2.27$ (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.38 (3H, s), 7.53 (1H, s), 8.08 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 421 (MH^+). | 酸洗浄せず。 ヘキサン：酢酸エチル (1:1~1:3~0:1容量まで変化する) を用いる勾配分離 | 製造例128 |


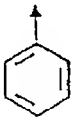

| | | | | | | |
|----|-------------------|---|---------|--|---|--------|
| 71 | CH ₃ - |  | - | <p>$\delta = 2.28$ (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.26 (2H, br s), 8.09 (1H, s).</p> <p>m/z (サ-モスブレ-) 423 (MH⁺).</p> | 酸洗浄せず。 酢酸エチル | 製造例122 |
| 72 | CH ₃ - |  | 174-173 | <p>$\delta = 2.21$ (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.43 (2H s), 8.11 (1H, s).</p> <p>m/z (サ-モスブレ-) 406 (MH⁺).</p> | 酸洗浄せず。 酢酸エチル : メタノール (1:0~95:5 容量まで変化)を用いる勾配溶離 | 製造例127 |
| 73 | CH ₃ - |  | - | <p>$\delta = 2.21$ (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.17 (3H, s), 6.83 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=4Hz), 7.21 (1H, d, J=5Hz), 8.12 (1H, s).</p> <p>m/z (サ-モスブレ-) 422 (MH⁺).</p> | 酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (70:30~25:75容量まで変化)を用いる勾配溶離 | - |
| 74 | CH ₃ - |  | - | <p>$\delta = 2.23$ (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.16 (3H, s), 6.42 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=5Hz), 7.17 (1H, m), 8.18 (1H, s).</p> <p>m/z (サ-モスブレ-) 432 (MH⁺).</p> | 酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (90:10~3:1 容量まで変化する)を用いる勾配溶離 | - |
| 75 | CH ₃ - |  | - | <p>$\delta = 2.40$ (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.22 (2H, d, J=6Hz), 7.30 (2H, d, J=6Hz), 8.13 (1H, s).</p> <p>m/z (サ-モスブレ-) 450 (MH⁺).</p> | 酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (2:3~1:4 容量まで変化する)を用いる勾配溶離 | - |

| | | | | | | |
|----|-------------------|---|---|---|---|---|
| 76 | CH ₃ - |  | - | <p>$\delta = 2.23$ (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.74 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.07 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 446 (MH⁺).</p> | <p>酸洗浄せず。 ヘキサン：酢酸エチル (3:7~0:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離</p> | - |
| 77 | CH ₃ - | -CH ₃ | - | <p>$\delta = 2.14$ (6H, s), 3.88 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.18 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 354 (MH⁺).</p> | <p>酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~95:5 容量まで変化) を用いる勾配溶離</p> | - |
| 78 | CH ₃ - | H | - | <p>$\delta = 2.25$ (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.15 (3H, s), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 340 (MH⁺).</p> | <p>酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~94:6 容量まで変化) を用いる勾配溶離</p> | - |
| 79 | CH ₃ - |  | - | <p>$\delta = 1.0$ (5H, m), 2.14 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.15 (3H, s), 8.09 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 380 (MH⁺).</p> | <p>酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~95:5 容量まで変化) を用いる勾配溶離</p> | - |

| | | | | | | |
|----|-----------------------------|---|-------------|---|---|---|
| 80 | CH_3^- |  | - | $\delta = 2.20$ (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.22 (3H, m), 7.35 (2H, m), 8.06 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 416 (MH^+). | 酸洗浄せず。 酢酸エチル: メタノール (1:0~97:3 容量まで変化) を用いる勾配溶離 | - |
| 81 | CH_3^- | -OH 注記1 | - | $\delta = 1.98$ (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.15 (3H, s), 8.05 (1H, s), 8.74 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 356 (MH^+). | 酸洗浄せず。 ヘキサン: 酢酸エチル (1:1容量) | - |
| 82 | $\text{CH}_3\text{OCH}_2^-$ |  | 204- 207 | $\delta = 2.05$ (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.15 (6H, s), 4.37 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.47 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 5.28 (1H, s, 不明瞭), 8.08 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 464.4 (MH^+). | ヘキサン: 酢酸エチル (3:1~1:3~0:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離 | Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ., 13(2), 145 (1990). |
| 83 | $\text{CH}_3\text{OCH}_2^-$ |  | 212- 214 | $\delta = 3.20$ (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7.10 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m, 不明瞭), 7.95 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 480.3 (MH^+). | ヘキサン: 酢酸エチル (3:1~1:3~0:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離 | - |
| 84 | $\text{CH}_3\text{OCH}_2^-$ |  | - | $\delta = 3.15$ (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.15 (3H, s), 4.28 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.40 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.90 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$). m/z (サ-モスブレ-) 461.4 (MH^+). | 酸洗浄せず。 酢酸エチル: メタノール (95:5容量) | - |

| | | | | | | |
|----|----------------------------|---|-------------|--|--|------------------------------------|
| 85 | Cl_3OCH_2- |  | - | $\delta = 2.50$ (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.48 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.32 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 461 (MH^+). | 酸洗浄せず。 | J. Prakt. Chem., 1932, 133 |
| 86 | Cl_3OCH_2- |  | - | $\delta = 3.06$ (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.40 (2H, m), 5.60 (1H, m), 7.28 (1H, m), 8.22 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 450 (MH^+). | 酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (1:0~98: 2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離 | 製造例121 |
| 87 | CH_3OCH_2- | - CH_2OCH_3 注記2 | - | $\delta = 3.16$ (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.40 (4H, m), 8.08 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 414 (MH^+). | 酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (1:0~98: 2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離 | |
| 88 | CH_3OCH_2- |  | - | $\delta = 2.34$ (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.48 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 467 (MH^+). | 酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (1:0~99: 1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離 | Aust. J. Chem., 38(8), 1257 (1985) |
| 89 | CH_3OCH_2- |  | 197- 198 | 元素分析(%)実測値: C, 49.78; H, 3.60; N, 16.50. 計算値 C, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ 計算値 C, 49.92; H, 3.59; N, 16.63. | 酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (99:1容量) | 製造例116 |

| | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|--|---|
| 90 | $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ |  | - | $\delta = 2.74$ (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.52 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 461 (MH^+). | $\delta = 2.74$ (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.52 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 461 (MH^+). | 酸洗浄せず。ジクロロメタン：メタノール (1:0~98:2 容量まで変化) を用いる勾配溶離 | - |
| 91 | $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ |  | - | $\delta = 1.98$ (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.50 (1H, m). m/z (APCI) 503 (MH^+). | $\delta = 1.98$ (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.50 (1H, m). m/z (APCI) 503 (MH^+). | 酸洗浄せず。ジクロロメタン：メタノール (1:0~99:1 容量まで変化) を用いる勾配溶離 | - |
| 92 | $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | H | - | $\delta = 1.26$ (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.30 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 398 (MH^+). | $\delta = 1.26$ (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.30 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 398 (MH^+). | ジクロロメタン：メタノール (1:0~98:2 容量まで変化) を用いる勾配溶離 | - |
| 93 | $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  | - | $\delta = 1.24$ (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 7.24 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.40 (2H, m), 8.05 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 474 (MH^+). | $\delta = 1.24$ (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 7.24 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.40 (2H, m), 8.05 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 474 (MH^+). | ヘキサン：酢酸エチル (7:3~3:2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離 | - |

| | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|--|
| 94 | $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  | - | $\delta = 1.23$ (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 7.20 (1H, m, 不明瞭), 7.83 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.51 (1H, m), 8.60 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 475 (MH^+). | 酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メタノール (99:1容量) | |
| 95 |  |  | - | $\delta = 3.84$ (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.28 (6H, m), 7.38 (4H, m), 8.00 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 478 (MH^+). | ヘキサン:酢酸 エチル (3:1容量) | |

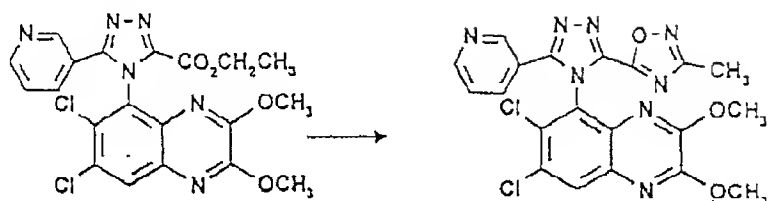
注記

(1) 「ヒドラジド」出発物質としてカルバジン酸エチルを用いて製造された。最後の結晶化は、キシレン中で加熱することによって行われた。

(2) 生成物は、製造例118からのヒドラジドの反応からの予想外の生成物であった。

製造例96

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-メチル-1, 2, 4-
-オキサジアゾール-5-イル)-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-

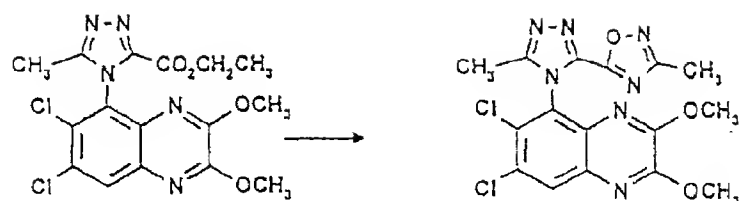
トリアゾール-4-イル] キノキサリン

アセトアミドオキシム (120mg, 1.62ミリモル) に続いて水素化ナトリウム (油中80%w/w分散液, 8mg, 0.27ミリモル) を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン (製造例94, 250mg, 0.53ミリモル) の乾燥トルエン (15mL) 中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で加えた。その混合物を還流下で3.5時間加熱し、冷却し、そしてその溶液を酢酸エチルとブラインとに分配した。水性相を酢酸エチル (2x20mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン：酢酸エチル (7:3~1:1容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (210mg, 82%) を白色固体として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.25 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.28 (1H, 不明瞭), 7.93 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.58 (2H, m)。
m/z (サーモスプレー) 485 (MH⁺)。

製造例97

6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[5-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



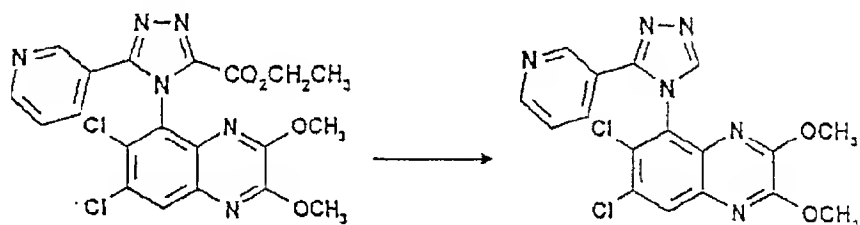
標題化合物を、製造性96の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン(製造例67)を用いて製造した。シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール(1:0~95:5容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、白色固体を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2.26$ (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (3H, s), 8.15 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 422 (MH^+)。

製造例98

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



1M水酸化ナトリウム水溶液(17.25mL, 17.25ミリモル)を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例94, 8.2g, 17.25ミリモル)の1, 4-ジオキサン(68mL)

および水 (50 mL) 中撹拌溶液に対して 10℃ で滴加した。その溶液を室温まで加温し且つ 20 時間撹拌し、水 (50 mL) で希釈し、氷酢酸で酸性にし、そして酢酸エチル (1 x 100 mL, 2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール (1 : 0~9 : 1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (5.82 g, 84%) を白色固体, mp 206~207℃ として与えた。

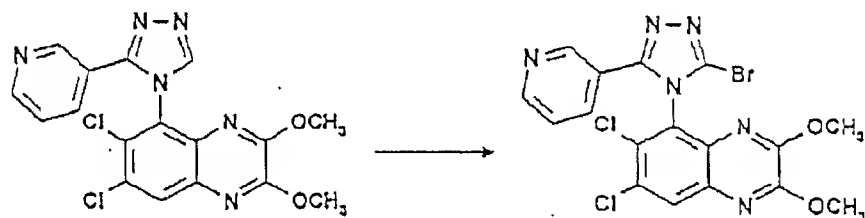
元素分析 (%) : 実測値 : C, 50.49 ; H, 3.06 ; N, 20.44。

C₁₇ H₁₂ Cl₂ N₆ O₂ 計算値 : C, 50.63 ; H, 3.00 ; N, 20.84

。

製造例 99

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-ブロモ-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



N-ブロモスクシンイミド (58 mg, 0.33 ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン (製造例 98, 102 mg, 0.25 ミリモル) の 1, 1, 1-トリクロロエタン (6 mL) 中撹拌懸濁液に対して窒素下の室温で加え、そしてその混合物を還流下で 18 時間加熱した。その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残留物を、シリカゲル上においてヘキサン：酢酸エチル (7 : 3~1 : 1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (87 mg, 71%) を白色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.86 (3H, s), 4.1

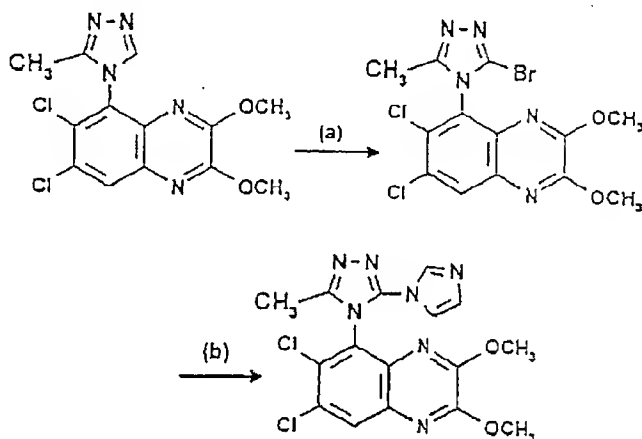
6 (3H, s), 7.28 (1H, m, 不明瞭), 7.88 (1H, m), 8.

12 (1H, s), 8.49 (1H, m), 8.58 (1H, m)。

m/z (サーモスプレー) 481 (MH⁺)。

製造例100

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(1-イミダゾリル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ブロモ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリンを、製造例99の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン(製造例78, 50mg, 0.147ミリモル)を用いて製造した。それは、淡褐色固体(53mg, 86%)として得られた。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ=2.27 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (3H, s), 8.16 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 419 (MH⁺)。

(b) イミダゾール(78mg, 1.15ミリモル)および6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ブロモ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン(48mg, 0.115ミリモル)の混合

物を、100℃で1時間、続いて120℃で3時間加熱した。冷却した後、その

混合物を水（15mL）とジクロロメタン（2 x 15mL）とに分配した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。

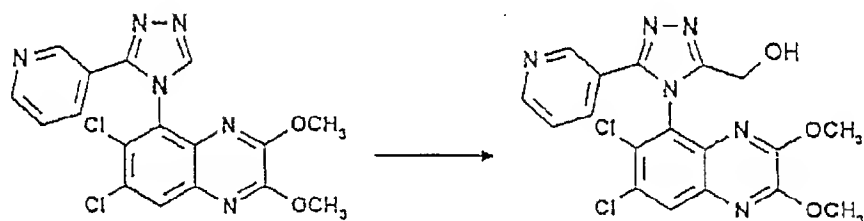
その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール（98：2～95：5容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（15mg, 32%）を褐色固体として与えた。

¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）：δ=2.27（3H, s）, 4.11（6H, s）, 7.16（2H, br s）, 7.79（1H, br s）, 7.95（1H, s）。

m/z（サーモスプレー）406（MH⁺）。

製造例101

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-ヒドロキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン（製造例98, 1.008g, 2.5ミリモル）およびパラホルムアルデヒド（0.75g, 25ミリモル）の酢酸（14mL）中懸濁液を、密封容器中において125℃で3時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール（1：0～95：5容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（0.60g, 56%）を白色固体, mp 209～210℃として与えた。

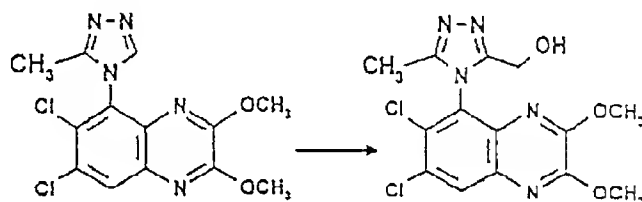
元素分析 (%) : 実測値 : C, 49.86 ; H, 3.31 ; N, 19.18。

$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3$ 計算値 : C, 49.90 ; H, 3.26 ; N, 19.39

。

製造例 102

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-ヒドロキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



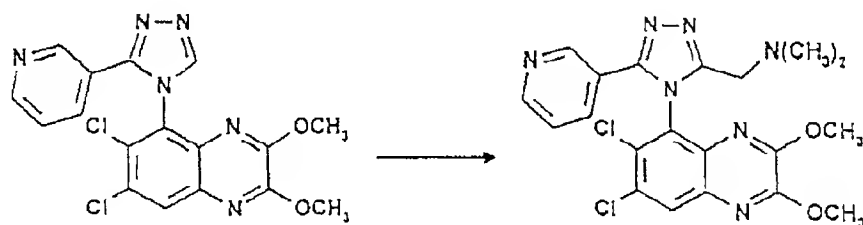
標題化合物を、製造例 101 の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン (製造例 78) を用いて白色固体として製造した。

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ = 2.20 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.54 (2H, s), 8.11 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 370 (MH^+)。

製造例 103

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-ジメトキシアミノメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



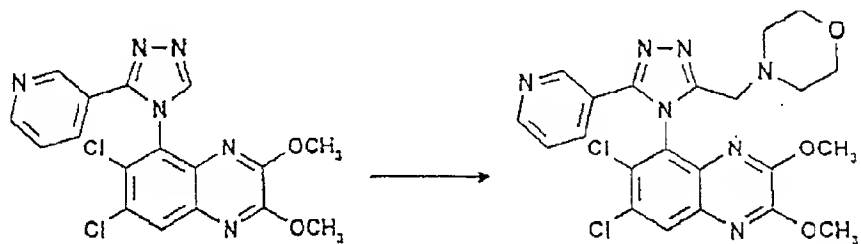
6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン (製造例98, 101mg, 0.25ミリモル)、パラホルムアルデヒド (15mg, 0.5ミリモル)

およびジメチルアミン塩酸塩 (22mg, 0.27ミリモル) の酢酸 (5mL) 中混合物を、還流下で5時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、水 (20mL) を加え、その溶液を炭酸カリウム水溶液で塩基性にし、そして酢酸エチル (3 x 20mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール (1:0~95:5容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (75mg, 65%) を白色固体, mp 192~194℃として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.0 (6H, s), 3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.2 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.5 (2H, m)。
m/z (サーモスプレー) 460 (MH⁺)。

製造例104

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-モルホリノメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



標題化合物を、製造例103の場合と同様の方法によって、ジメチルアミン塩酸塩の代りにモルホリン塩酸塩を用いて製造した。それは、白色固体, mp 178~179℃として得られた。

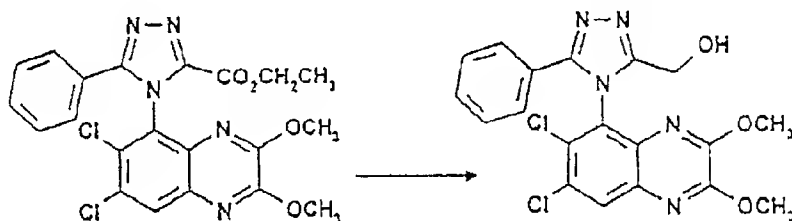
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.10 (4H, m), 3.10 (4H, m), 3.56 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.18 (3

H, s), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.55 (2H, m)。

m/z (サーモスプレー) 502 (MH⁺)。

製造例 105

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン



水素化ジイソブチルアルミニウム (テトラヒドロフラン中1M, 2.5mL, 2.5ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン (製造例93, 237mg, 0.5ミリモル) のジクロロメタン (10mL) 中溶液に対して窒素下の室温で加えた。1時間後、追加部分の水素化ジイソブチルアルミニウム (テトラヒドロフラン中1M, 1mL, 1ミリモル) を加え、その混合物を更に1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL) を加えた。ジクロロメタン (50mL) および水 (50mL) を加え、そしてその混合物をアーボセル (商標) を介して濾過し、その残留物を温ジクロロメタン:メタノール (9:1容量, 100mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン:酢酸エチル:メタノール (1:1:0~0:1:0~0:95:5容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (70mg, 79%) をオフホワイト固体として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.78 (1H, s), 3.85 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.6 (2H, m), 7.25 (2H

, m), 7.32 (2H, m), 7.38 (1H, m), 8.08 (1H, s)

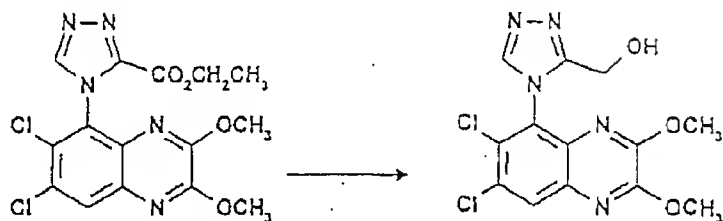
。

m/z (サーモスプレー) 432 (MH⁺)。

製造例106

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ヒドロキシメチル-4H-

1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン



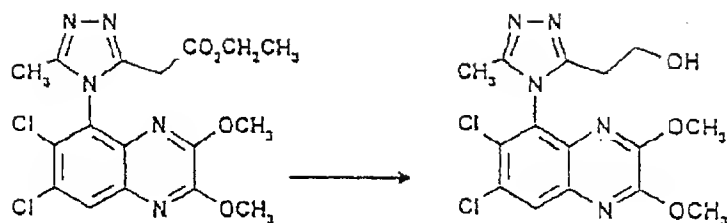
標題化合物を、製造例105の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン (製造例92) を用いてオフホワイト固体として製造した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ=3.89 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.64 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.16 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 356 (MH⁺)。

製造例107

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



標題化合物を、製造例105の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニルメチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例68)を用い

て製造した。その反応は、ジクロロメタンの代りにトルエン中で行われ、そして精製は、シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール(1:0~95:5容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによった。ジイソプロピルエーテルからの結晶化は、オフホワイト固体を与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.1 (3H, s), 2.5 (2H, m), 3.5 (2H, m), 3.9 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.1 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 384 (MH⁺)。

製造例108

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-ヨードキノキサリン



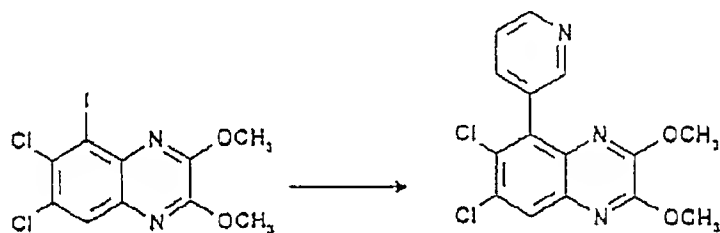
5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン(製造例26, 38.12g, 0.14モル)の0℃アセトン中機械的攪拌溶液に対して、2M塩酸水溶液(396mL, 0.79モル)を加えた後、1M亜硝酸ナトリウム水溶液(208mL, 0.28モル)を滴加した。0℃で0.25時間後、そ

の反応温度を5℃未満に維持しながら、5Mヨウ化カリウム水溶液（278 mL，1.39モル）を加えた。次に、その混合物を10℃まで0.5時間にわたって加温し、アセトンを減圧下で除去し、そして残留物を水と酢酸エチルとに分配した。有機抽出物を10%重亜硫酸ナトリウム水溶液で、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（16.9 g，32%）を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz， CDCl_3 ）： δ = 4.17（3H，s），4.24（3H，s），7.91（1H，s）。

製造例109

6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-(3-ピリジル)キノキサリン



6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-ヨードキノキサリン（製造例108，0.2 g，0.519ミリモル）、3-ピリジルホウ酸（*Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*，84，439(1965)）（0.077 g，0.623ミリモル）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.03 g，0.026ミリモル）および炭酸カリウム（0.143 g，1.038ミリモル）の1，4-ジオキサソ（12 mL）および水（4 mL）中混合物を、還流下で16時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を酢酸エチル（20 mL）と水（20 mL）とに分配した。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル（2 x 40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール（1：0～99：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（0.051 g，29%

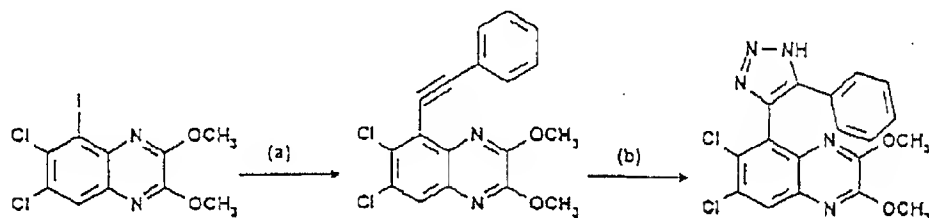
)を黄色固体として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.84 (3H, s), 4.18 (3H, s), 7.42 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.63 (2H, m)。

m/z (サーモスプレー) 336 (MH⁺)。

製造例110

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-ヨードキノキサリン (製造例108, 5.0g, 13ミリモル)、フェニルアセチレン (3.98g, 39ミリモル)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.913g, 1.3ミリモル) およびヨウ化銅(I) (0.248g, 1.3ミリモル) のトリエチルアミン (100mL) 中混合物を、還流下で4時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物をジクロロメタン (200mL) とブライン (200mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相をジクロロメタン (2 x 100mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン:ジクロロメタン (1:0~1:1容量まで変化する) を用いる勾配分離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(2-フェニルエチニル)キノキサリン (3.60g, 77%) を黄色固体, mp 170~172℃として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 4.14 (3H, s), 4.26 (3H, s), 7.39 (3H, m), 7.67 (2H, m), 7.87 (1

H, s)。

m/z (サーモスプレー) 359 (MH⁺)。

(b) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(2-フェニルエチニル)キノキサリン (2.0 g, 5.57ミリモル) およびアジ化トリメチルシリル (20 mL) の混合物を、密封容器中において170℃で18時間加熱した。冷却後、水 (20 mL) に続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加

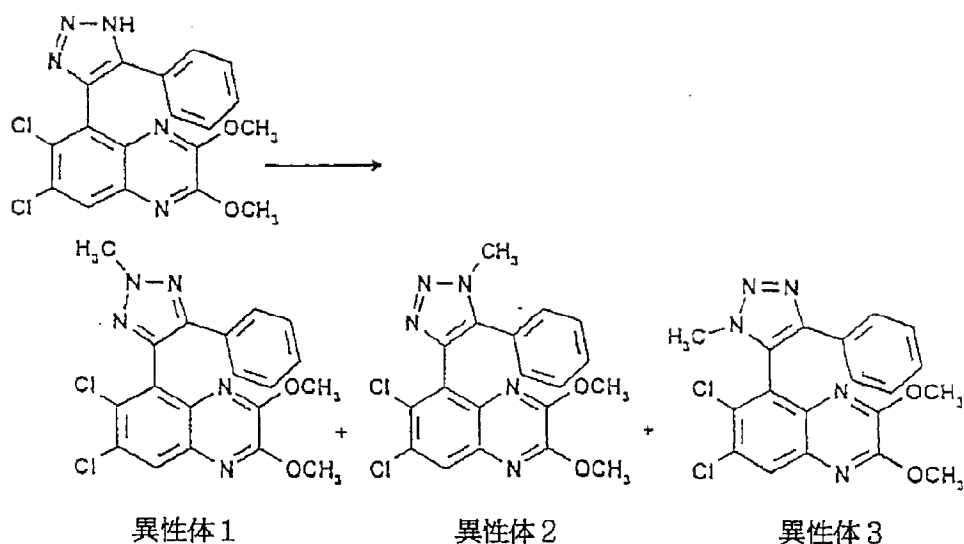
え、そしてその混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール (1:0~98:2容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (1.3 g, 58%) を褐色泡状物として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=3.67 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.23 (3H, m), 7.40 (2H, m), 8.02 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 402 (MH⁺)。

製造例111

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[2-メチル-5-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体1)、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体2) および 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-4-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン (異性体3)



水素化ナトリウム（油中80%w/w分散液，0.041g，1.37ミリモル）を、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-1H-

1，2，3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン（製造例110，0.5g，1.24ミリモル）の乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（20mL）中撹拌溶液に対して窒素下において0℃で加えた。0℃で0.5時間後、ヨードメタン（0.194g，1.37ミリモル）を加えた。その混合物を0℃で0.5時間に続いて室温で0.5時間撹拌した。ブライン（50mL）を加え、そしてその混合物をジクロロメタン（3 x 50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル（1：0～9：1容量まで変化する）を用いる勾配分離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される生成物として、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-[2-メチル-5-フェニル-2H-1，2，3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン（0.19g，37%）として暫定的に与えられる異性体1を淡黄色固体，mp 233～235℃として与えた。

¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）：δ=3.67（3H，s），4.14（3H，s），4.38（3H，s），7.23（3H，m），7.38（2

H, m), 8.05 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 416 (MH⁺)。

次に溶離される生成物である、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (0.135 g, 26%) として暫定的に与えられる異性体2は、淡黄色固体, mp 189~190℃として得られた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.26 (3H, m), 7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 416 (MH⁺)。

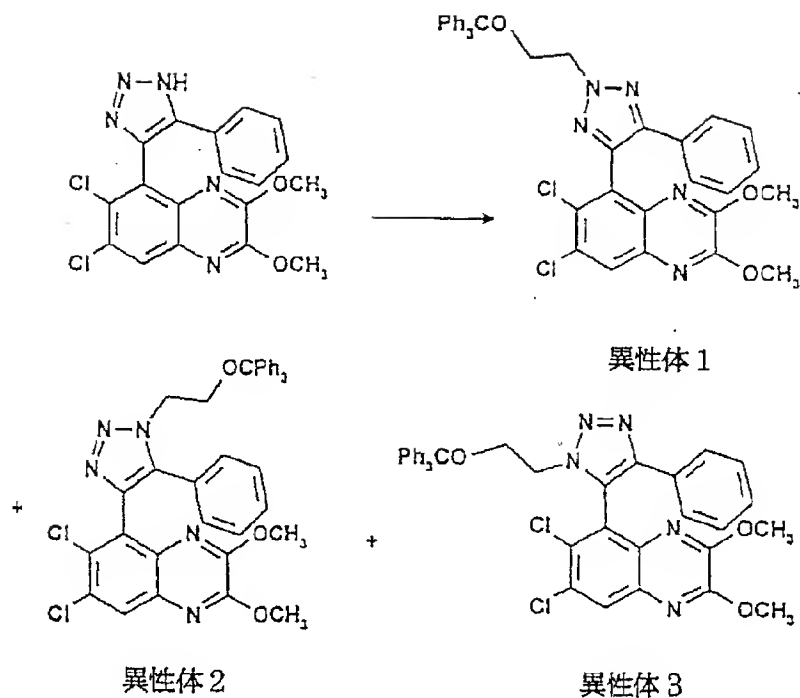
3番目に溶離される生成物である、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-4-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン (0.046 g, 9%) として暫定的に与えられる異性体3は、橙色油状物として得られた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=3.84 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.20 (3H, m), 7.33 (2H, m), 7.96 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 416 (MH⁺)。

製造例112

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-2-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体1)、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体2) および 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[4-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン (異性体3)



標題化合物を、製造例 1 1 1 の場合と同様の方法によって、ヨードメタンの代りに臭化 2- (トリフェニルメトキシ) エチル (Liebigs Ann., 635, 3(1960)) を用いて製造し、そしてシリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル (1 : 0 ~ 9

1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される生成物として、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5- [5-フェニル-2- (2- (トリフェニルメトキシ) エチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] キノキサリン (0. 336 g, 45%) として暫定的に与えられる異性体 1 を白色固体として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 3. 32 (3H, s), 3. 73 (2H, m), 4. 11 (3H, s), 4. 73 (2H, m), 7. 22 (12H, m), 7. 40 (6H, m), 7. 47 (2H, m), 8. 02 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 688 (MH⁺)。

次に溶離される生成物である、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-

[5-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(0.104g, 14%)として暫定的に与えられる異性体2は、白色固体として得られた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=3.40 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.25 (2H, m), 7.22 (18H, m), 7.39 (2H, m), 8.02 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 688 (MH⁺)。

3番目に溶離される生成物である、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[4-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン(0.037g, 5%)として暫定的に与えられる異性体3は、オフホワイト固体として得られた。

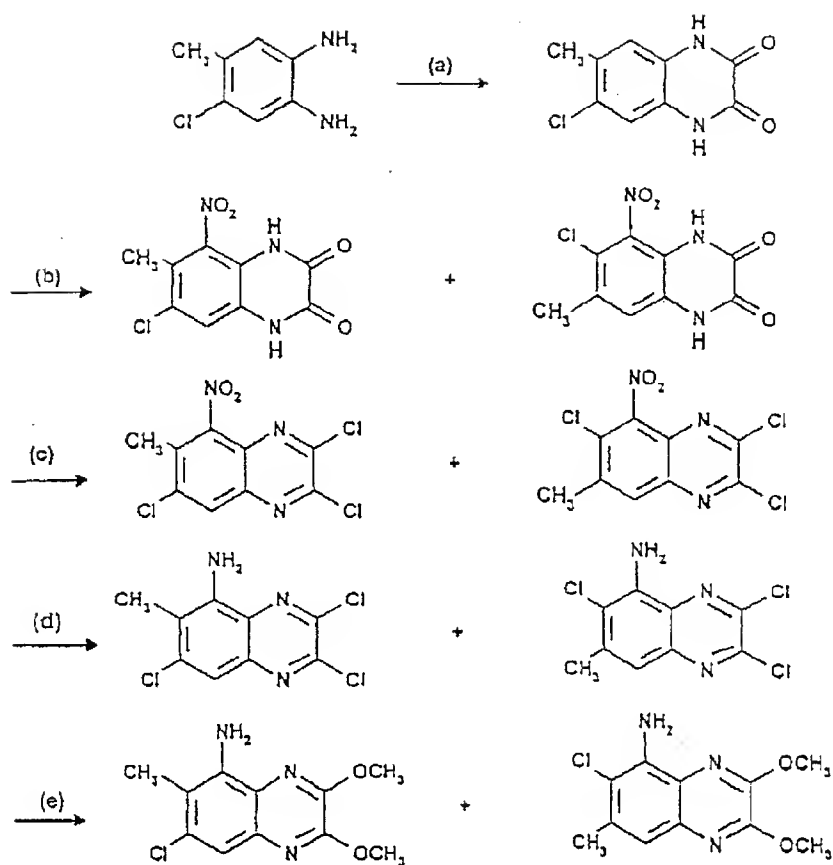
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=3.47 (3H, s), 3.73 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.58 (2H, m), 7.24 (20H, m), 7.94 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 688 (MH⁺)。

製造例113

5-アミノ-6-クロロ-2,3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリンおよび

5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジメトキシ-6-メチルキノキサリン



(a) 1, 2-ジアミノ-4-クロロ-5-メチルベンゼン塩酸塩 (1.90 g, 9.84ミリモル)、シュウ酸 (1.24 g, 13.8ミリモル) および 4 M塩酸水溶液 (49 mL) の混合物を、還流下で 4.5 時間加熱した。冷却した後、その固体沈澱を濾過によって集め、水で十分に洗浄し、そして減圧下において 80℃ で乾燥させて、6-クロロ-7-メチル-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン (1.68 g, 81%) を暗灰色固体, mp > 330℃ として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 51.58 ; H, 2.98 ; N, 13.27。

C₉H₇ClN₂O₂ 計算値 : C, 51.32 ; H, 3.35 ; N, 13.30。

(b) 6-クロロ-7-メチル-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン (1.26 g, 5.98ミリモル) を、室温で激しく攪拌された濃硝酸 (10 mL, d=1.42) に対して 3 分間にわたって少量ずつ加えた。次に、得られた

不均一混合物を40℃まで加温し且つ12時間攪拌した。冷却した後、その黄色混合物を氷水(100 mL)中に注ぎ且つ30分間攪拌した。得られた黄色沈澱を濾過によって集め、水で洗浄し、そして吸引によって乾燥させて、6-クロロ-7-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンおよび7-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン(1:2モル比, 1.35 g, 88%)を黄色固体として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.23 (2H, s), 2.35 (1H, s), 7.19 (0.3H, s), 7.30 (0.7H, s), 11.9-12.25 (2H, br m)。

(c) 上の6-クロロ-7-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンおよび7-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンの混合物(1.35 g, 5.73ミリモル)、塩化チオニル(12.5 mL, 20.4 g, 0.172モル)およびジメチルホルムアミド(44 μL, 42 mg, 0.573ミリモル)を、還流下で4時間加熱した。冷却した後、その混合物を、激しく攪拌された氷水(300 mL)に対して注意深く加えた。得られた沈澱を濾過によって集め、水で洗浄し、そして吸引によって乾燥させて、2, 3, 7-トリクロロ-6-メチル-5-ニトロキノキサリンおよび2, 3, 6-トリクロロ-7-メチル-5-ニトロキノキサリン(2:1モル比, 1.45 g, 87%)を淡黄色粉末として与えた。この混合物は、シリカゲル上においてヘキサン:ジクロロメタン(9:1~3:1容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって、特性決定のためにかろうじて分離することができ、最初に溶離される異性体として、2, 3, 7-トリクロロ-6-メチル-5-ニトロキノキサリンを白色固体, mp 164~165℃として与えた。

元素分析 (%): 実測値: C, 36.76; H, 1.37; N, 14.43。

C₉H₄Cl₃N₂O₂ 計算値: C, 36.96; H, 1.38; N, 14.37。

次に溶離される異性体2, 3, 6-トリクロロ-7-メチル-5-ニトロキノキサリンは、淡黄色固体, mp 121~122℃として得られた。

元素分析 (%): 実測値: C, 39.78; H, 2.02; N, 13.23。

$C_9H_4Cl_3N_3O_2$. 0.22ヘキサン計算値: C, 39.80; H, 2.29; N, 13.49。

(d) 酢酸エチル (8.5 mL) 中の上の2, 3, 7-トリクロロ-6-メチル-5-ニトロキノキサリンおよび2, 3, 6-トリクロロ-7-メチル-5-ニトロキノキサリンの混合物 (250 mg, 0.855ミリモル) および塩化第一スズ二水和物 (1.35 g, 5.98ミリモル) を、窒素下の還流下において3時間加熱した。冷却した後、その混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し且つ10%炭酸ナトリウム水溶液 (2 x 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、5-アミノ-2, 3, 7-トリクロロ-6-メチルキノキサリンおよび5-アミノ-2, 3, 6-トリクロロ-7-メチルキノキサリンの混合物 (2:1モル比, 217 mg, 97%) を橙色固体として与えた。

^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.41 (2H, s), 2.55 (1H, s), 5.03 (1.3H, br s), 5.08 (0.7H, br s), 7.23 (0.3H, s), 7.44 (0.7H, s).
m/z (サーモスプレー) 262 (MH⁺).

(e) ナトリウムメトキシドのメタノール中25%w/w溶液 (433 μ L, 1.89ミリモル) を、上の5-アミノ-2, 3, 7-トリクロロ-6-メチルキノキサリンおよび5-アミノ-2, 3, 6-トリクロロ-7-メチルキノキサリンの混合物 (200 mg, 0.788モル) の乾燥テトラヒドロフラン (7.9 mL) 中溶液に対して窒素下において0℃で滴加した。その混合物を3時間攪拌し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。固体残留物を、シリカゲル上においてヘキサン: 酢酸エチル (95:5~1:1容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される異性体として、5-アミノ-6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリン (48 mg, 25%) をオフホワイト固体, mp 169~170℃として与えた。

元素分析 (%): 実測値: C, 53.80; H, 5.16; N, 16.18。

$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$. 0.15ヘキサン計算値: C, 53.61; H, 5.33; N, 15.76。

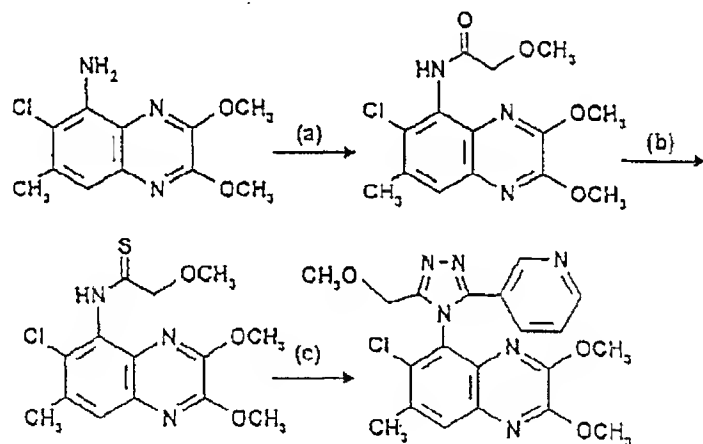
次に溶離される異性体5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジメトキシ-6-メチルキノキサリン(85mg, 44%)は、橙色固体, mp 181~182℃として得られた。

元素分析(%): 実測値: C, 52.55; H, 4.72; N, 16.61。

$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$. 0.05ヘキサン計算値: C, 52.61; H, 4.96; N, 16.29。

製造例114

6-クロロ-2,3-ジメトキシ-7-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 塩化メトキシアセチル(2.16mL, 2.57g, 23.66ミリモル)を、5-アミノ-6-クロロ-2,3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリン(製造例113, 5g, 19.72ミリモル)およびピリジン(1.91mL, 1.89g, 23.66ミリモル)のジクロロメタン(80mL)中溶液に対して0℃で加えた。この温度で更に1時間後、その混合物を2M塩酸水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして減圧下で濃縮した。その残留物をジイソプロピルエーテルで研和し且つ濾過して、6-クロロ-2,3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミド-7-メチルキノキサリン(6.06g, 9

%) をオフホワイト固体, mp 170~171℃として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ=2.55 (3H, s), 3.6 (3H, s), 4.1 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.61 (1H, s), 8.47 (1H, br s)。

m/z (サーモスプレー) 326 (MH⁺)。

(b) 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (ローソン試薬) (4.47g, 11.06ミリモル) を、テトラヒドロフラン (120ml) 中の6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミド-7-メチルキノキサリン (6g, 18.43ミリモル) に対して加え、そしてその混合物を18時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン:ジクロロメタン (1:1~1:4~0:1容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミド-7-メチルキノキサリン (5.48g, 87%) を黄色泡状物, mp 174~176℃として与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ=2.55 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.7 (1H, s), 9.65 (1H, br s)。

m/z (サーモスプレー) 342 (MH⁺)。

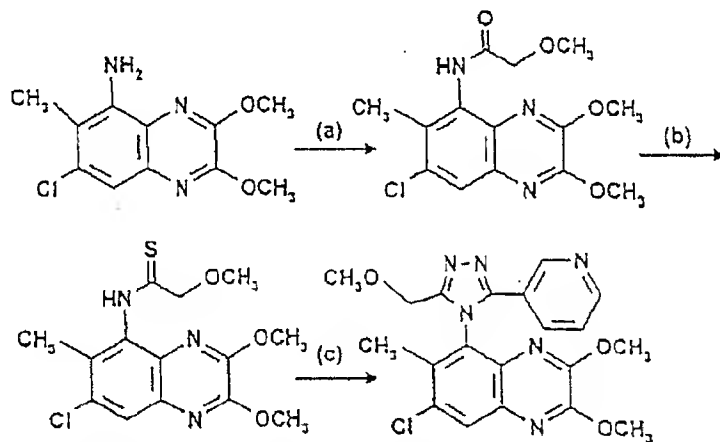
(c) 6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミド-7-メチルキノキサリン (1.45g, 4.25ミリモル)、ニコチン酸ヒドラジド (1.16g, 8.5ミリモル)、酸化水銀 (II) (1.84g, 8.5ミリモル)、粉末4Åモレキュラーシーブ (1.06g) およびn-ブタノール (60mL) の混合物を、還流下で8時間加熱した。冷却した後、その混合物を、アーボセル (商標) 濾過助剤を介して濾過し、そしてその残留物をジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して淡褐色固体を与え、これを酢酸エチルと2M塩酸水溶液とに分配した。水性層をジクロロメタン (4x50mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物をジイソプロピルエーテル/メタノールから結晶化させて固体

(394 mg)を与えた。結晶化からの母液を減圧下で蒸発させ、そしてその残留物を、シリカゲル上において酢酸エチルで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ジイソプロピルエーテルでの研和後に、追加量の固体(364 mg)を与えた。二つの固体を一緒にして、標題化合物(740 mg, 41%)を淡黄色固体, mp 183~184℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.5 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.8 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.45 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.35 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.65 (1H, m)。
m/z (サーモスプレー) 427 (MH^+)。

製造例 115

7-クロロ-2, 3-ジメトキシ-6-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



標題化合物を、製造例 114 の場合と同様の方法によって、5-アミノ-6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリンの代りに5-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジメトキシ-6-メチルキノキサリン(製造例 113)を用いて製造した。それは、オフホワイト固体, mp 166~168℃として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.25 (3H, s), 3.2

(3H, s), 3.78 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.35 (2H, m), 7.2 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.0 (1H, s), 8.45 (1H, m), 8.55 (1H, m)。
 m/z (サーモスプレー) 427 (MH^+)。

製造例 116

2-メトキシカルボニルピリジン-5-カルボン酸ヒドラジド



2-メトキシカルボニルピリジン-5-カルボン酸 (Chem. Abstr., 68, 68840h (1968)) (0.40 g, 2.2ミリモル) およびN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン (0.60 g, 2.4ミリモル) のジクロロメタン (10 mL) 中混合物を、窒素下の室温で0.75時間攪拌した。次に、ヒドラジン水和物 (0.110 mL, 2.2ミリモル) を加え、そして更に5分後、生成された沈澱を濾過によって集め、ジクロロメタンで洗浄し、そして乾燥させて、標題化合物 (0.349 g, 81%) を白色固体, mp 177~180°Cとして与えた。

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 4.90 (3H, s), 5.00 (2H, br s), 8.10 (1H, d, J = 10 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 2および10 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2 Hz), 10.05 (1H, br s)。

m/z (サーモスプレー) 196 (MH^+)。

製造例 117

ピリミジン-2-カルボン酸ヒドラジド



ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル (Ann. Chim., 5, 351 (1960)) (0.866 g, 5.7ミリモル) およびヒドラジン水和物 (0.332 mL, 6.

ミリモル)のエタノール(20 mL)中混合物を、還流下で3時間加熱した後、減圧下で濃縮した。その残留物をジエチルエーテルで研和し、濾過によって集め、そして酢酸エチルで洗浄して、標題化合物(0.542 g, 69%)を黄色固体, mp 173~175℃として与えた。

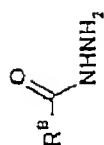
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 4.20 (2H, br s), 7.50 (1H, t, J = 4 Hz), 8.83 (2H, d, J = 4 Hz), 9.93 (1H, br s)。

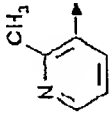
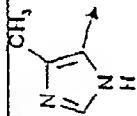
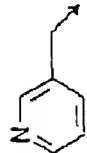
m/z (サーモスプレー) 139 (MH⁺)。

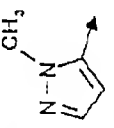


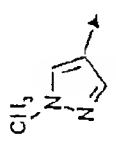
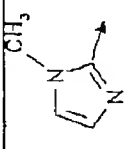
製造例118~132

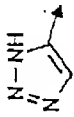
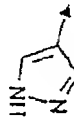
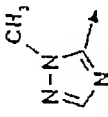
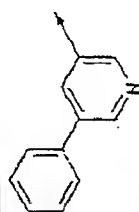
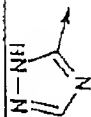
次の表で示された化合物を、製造例117の場合と同様の方法によって、ヒドラジン水和物および適当なエチルエステル(R^BCO₂C₂H₅)を用いて製造した。

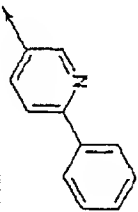
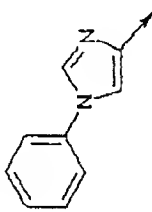
。



| 製造例番号 | R ^B | mp (°C) | ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) または m/z または微量分析 | エチルエステルの 参考文献 |
|-------|---|---------|---|------------------|
| 118 |  | 98-100 | δ = 2.45 (3H, 不明瞭), 4.46 (2H, br s), 7.22 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 8.46 (1H, m), 9.44 (1H, s). (サ-モスブレー) 151.7 (MH ⁺). | - |
| 119 |  | 209-212 | δ = 2.39 (3H, s), 4.20 (2H, br s), 7.44 (1H, s), 8.56 (1H, s). (サ-モスブレー) 140.6 (MH ⁺). | - |
| 120 |  | - | δ = 3.39 (2H, s), 4.20 (2H, br s), 7.30 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, m), 9.18 (1H, br s). (サ-モスブレー) 152.0 (MH ⁺). | - |

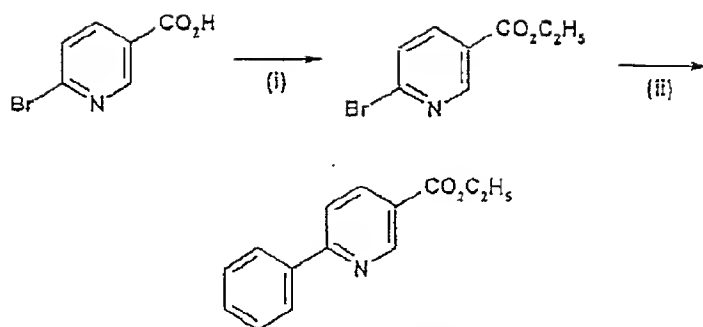
| | | | | |
|-----|---|---------|---|--|
| 121 |  | 154-155 | $\delta = 4.02$ (3H, s), 4.22 (2H, br s), 6.78 (1H, m), 7.40 (1H, s), 9.62 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 141 (MH ⁺). | J. Org. Chem., 33 , 4451 (1968). |
| 122 |  | 265-266 | $\delta = 4.58$ (2H, br s), 7.51 (2H, s), 10.07 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 160 (MNH ₄ ⁺). | Ric. Sci., 36 (5), 332 (1966). |
| 123 |  | 121-123 | $\delta = 0.90$ (3H, t, J=7Hz), 1.59 (2H, m), 2.54 (2H, q, J=7 Hz), 4.27 (2H, br s), 6.38 (1H, s), 9.10 (1H, s). (サ-モスブレ-) 168.7 (MH ⁺). | Chem. Pharm. Bull., 32 (4), 1568 (1984). |
| 124 |  | 188-191 | $\delta = 3.83$ (3H, s), 4.27 (2H, br s), 7.79 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.20 (1H, br s) (サ-モスブレ-) 141.1 (MH ⁺) | J. Hel. Chem., 30 , 865 (1993). |
| 125 |  | 111-113 | $\delta = 3.96$ (2H, br s), 4.03 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, s), 8.60 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 141 (MH ⁺). | J. Org. Chem., 52 , 3496 (1987). |

| | | | | |
|-----|---|---------|--|--|
| 126 |  | 266-268 | $\delta = 4.24$ (2H, br s), 8.07 (1H, s), 8.04 (1H, br s). (サ-モスプレ-) 128 (MH ⁺). | J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1, 627 (1982). |
| 127 |  | 178-180 | $\delta = 4.34$ (2H, br s), 6.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 13.01 (1H, br s). (サ-モスプレ-) 127 (MH ⁺). | - |
| 128 |  | 170-172 | $\delta = 4.10$ (3H, s), 4.56 (2H, br s), 7.97 (1H, s), 9.92 (1H, br s). (サ-モスプレ-) 127 (MH ⁺). | Chem. Zeit., 110, 101 (1986). |
| 129 |  | - | $\delta = 4.58$ (2H, br s), 7.40-7.58 (3H, m), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.01 (1H, br s) | Eur. J. Med. Chem., 22, 383 (1987) |
| 130 |  | 290-292 | $\delta = 4.48$ (2H, 幅広 s), 8.39 (1H, s), 9.63 (1H, 幅広 s) (thermospray) 145 (MNH ₄ ⁺) | - |

| | | | | |
|-----|---|---------|---|--------|
| 131 |  | 196-197 | 実測値: C, 67.34; H, 5.18; N, 19.62. C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O 計算値: C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71% | 製造例133 |
| 132 |  | 188-189 | 実測値: C, 58.86; H, 4.98; N, 27.09. C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O 0.1 H ₂ O 計算値: C, 58.87; H, 5.04; N, 27.46% | 製造例134 |

製造例133

2-フェニルピリジン-5-カルボン酸エチルエステル



(i) 2-ブロモピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモピリジン-5-カルボン酸 (J. Org. Chem., 12, 456 (1947)) (2.32 g, 11.49ミリモル) およびN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン (3.12 g, 12.64ミリモル) のジクロロメタン (30 ml) 中混合物を、窒素下の室温で1時間攪拌した。無水エタノール (5 ml) を加え、そしてその混合物を30分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その残留物をジクロロメタン (40 ml) と10% w/w炭酸カリウム水溶液 (40 ml) とに分配した。水性層をジクロロメタン (25 ml) で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で濃縮した。シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、2-ブロモピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (2.18 g, 83%) を無色固体として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 41.57 ; H, 3.45 ; N, 5.98。

C₈H₈NO₂Br 計算値 : C, 41.77 ; H, 3.50 ; N, 6.09。

(ii) 2-フェニルピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモピリジン-5-カルボン酸エチルエステル ((i) の部分を参照されたい) (1.855 g, 8.065ミリモル)、フェニルトリメチルスズ (3.89 g, 16.13ミリモル)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (371 mg) および塩化リチウム (1.03 g, 24.195ミリモル) の乾燥ジメチルホルムアミド (40 ml) 中混合物を、窒素下において10

0℃で1.5時間加熱した。冷却後、その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその

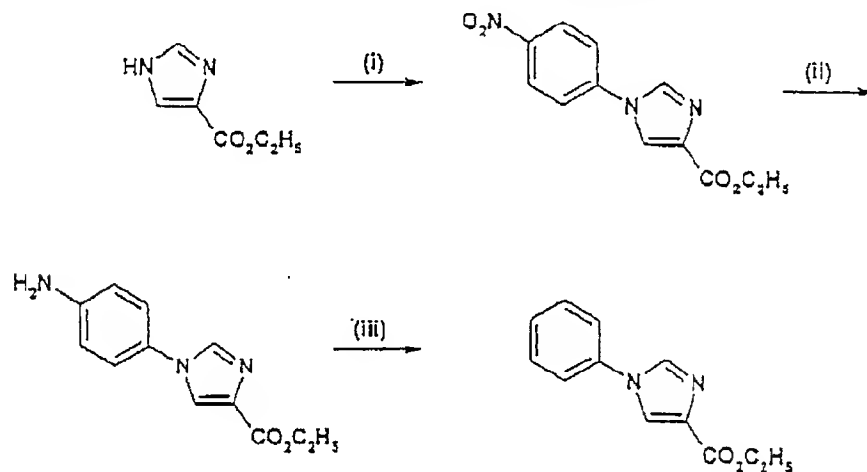
残留物を、シリカゲル上においてヘキサン：酢酸エチル（10：1容量）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（0.843 g, 46%）を白色固体として与えた。

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）：δ=1.43（3H, t, J=8Hz）, 4.42（2H, q, J=8Hz）, 7.49（3H, m）, 7.80（1H, m）, 8.07（2H, m）, 8.36（1H, m）, 9.29（1H, m）。

m/z（サーモスプレー）228（MH⁺）。

製造例134

1-フェニルイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル



(i) 1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（J. Het. Chem., 19, 253(1982)）（584mg, 4.17ミリモル）、4-フルオロニトロベンゼン（588mg, 4.17ミリモル）および無水炭酸ナトリウム（487mg, 4.59ミリモル）の乾燥ジメチルホルムアミド（10ml）中混合物を、窒素下において50℃で24時間加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を氷冷水（60ml）中に注ぎ、そして得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、そして

減圧下において60℃で乾燥させて、1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール

ー4-カルボン酸エチルエステル (980 mg, 90%) をオフホワイト固体, mp 198~200°C として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 55.06 ; H, 4.21 ; N, 15.99。

C₁₂ H₁₁ N₃ O₄ 計算値 : C, 55.17 ; H, 4.24 ; N, 16.08。

(ii) 1-(4-アミノフェニル) イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ニトロフェニル) イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (i) の部分を参照されたい) (950 mg, 3.64 ミリモル) および塩化スズ (II) (4.11 g, 18.2 ミリモル) の無水エタノール (30 ml) 中混合物を、窒素下の還流下で30分間加熱した。室温まで冷却後、その混合物を減圧下で濃縮した後、酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) とに分配した。水性層を酢酸エチル (30 ml) で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (Mg SO₄) 且つ減圧下で濃縮して、1-(4-アミノフェニル) イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (810 mg, 96%) を黄色油状物として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.40 (3H, t, J = 7 Hz), 2.86 (2H, 幅広 s), 4.39 (2H, q, J = 7 Hz), 6.76 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 232 (MH⁺)。

(iii) 1-フェニルイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の亜硝酸 t-ブチル (535 mg, 5.19 ミリモル) を、窒素下において65°Cまで加熱した後、乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の1-(4-アミノフェニル) イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (ii) の部分を参照されたい) (800 mg, 3.46 ミリモル) を10分間にわたって加えた。その混合物を65°Cで更に20分間加熱した後、室温まで冷却した。その混合物を飽和ブライン (50 ml) 中に注ぎ、そしてジクロロメタン (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥

させ (MgSO_4) 且つ減圧下で濃縮した。シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、標題化合物 (520 mg, 70%) をオフホワイト固体として与えた。

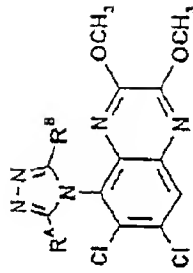
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.43$ (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 4.42 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.45 (3H, m), 7.54 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.98 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 217 (MH^+)。

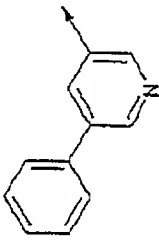
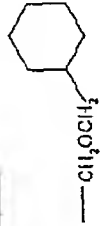
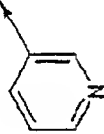
製造例135～149

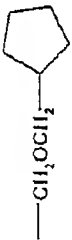
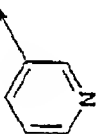
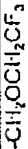
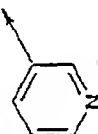

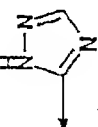
次の表で示された化合物を、製造例27の場合と同様の方法によって、5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン、および適当な酸塩化物 ($\text{R}^{\text{A}}\text{COCl}$) およびヒドラジド ($\text{R}^{\text{B}}\text{CONHNH}_2$) を用いて製造した。

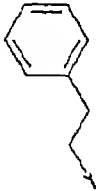
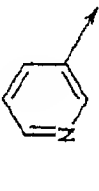
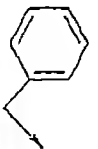
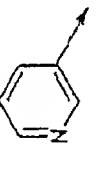

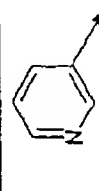
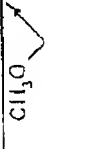
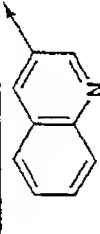
。

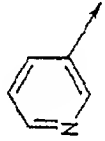
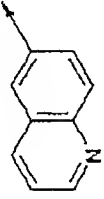
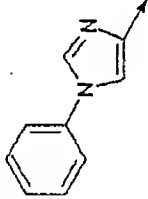
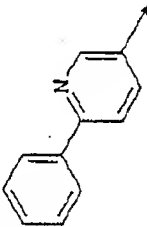


| 製造 例番 号 | 酸塩化物 からの R ^A | ヒドラジド からの R ^B | mp (°C) | ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) または m/z または元素分析 (%) | 工程(c)の処理お よびクロマトグラ フィー溶離剤変更 | ヒドラジド の参考文献 |
|---------------|----------------------------|-----------------------------|------------|---|-----------------------------------|----------------|
| 135 | | | - | δ = 3.50 (3H, s), 4.10 (3H, s), 5.18 (1H, d, J=14Hz), 5.28 (1H, d, J=14Hz), 6.50 (2H, d, J=10Hz), 6.82 (1H, t, J=8Hz), 7.04 (2H, t, J=8Hz), 7.20 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.52 (2H, br. s). m/z (サ-モスプレー) 509 (MH ⁺) | 酸洗浄せず | - |
| 136 | | | - | δ = 3.74 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.32 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.82 (2H, m), 7.18 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.50 (2H, m). m/z (サ-モスプレー) 523 (MH ⁺) | 酸洗浄せず | - |

| | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|--------|
| 137 | $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ |  | - | $\delta = 3.20$ (3H,s), 3.82 (3H,s), 4.16 (3H,s), 4.48 (2H,q, J=14Hz), 7.38-7.49 (5H,m), 8.08 (1H,s), 8.17 (1H,t, J=3Hz), 8.37 (1H,s), 8.77 (1H,s). m/z (サ-モスブレベル-) 523 (MH ⁺) | - | 製造例129 |
| 138 |  |  | - | $\delta = 0.40$ -0.65 (2H,m), 0.91-1.16 (3H,m), 1.18-1.31 (2H,m), 1.43-1.76 (4H,m), 2.95-3.08 (2H,m), 3.83 (3H,s), 4.15 (3H,s), 4.51 (2H,q, J=15Hz), 7.89 (1H,d, J=8Hz), 8.05 (1H,s), 8.50 (1H,s), 8.55 (1H,d, J=3Hz). m/z (サ-モスブレベル-) 529 (MH ⁺). | - | |

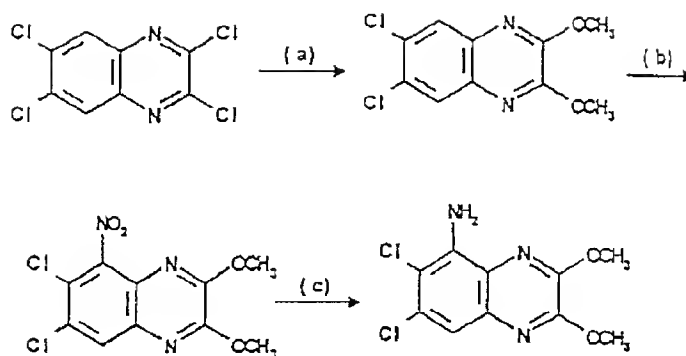
| | | | | | | |
|-----|---|---|-------------|--|--|--------|
| 139 |  |  | - | (NMR, 400 MHz): δ = 0.74-0.91 (2H, m), 1.30-1.47 (4H, m), 1.60-1.78 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.48-4.62 (2H, 二重線の二重線, $J=13\text{Hz}$, 28Hz), 7.26 (1H, obs), 7.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.57 (1H, s). m/z (サ-モスプレ-) 515 (MH^+) | ジクロロメタン: メタノール (99:1容量) での溶離 | - |
| 140 |  |  | - | δ = 1.58 (2H, s), 3.73 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.66 (2H, AB 二重線, $J=7\text{Hz}$, 12Hz), 7.26 (1H, obs), 7.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=4\text{Hz}$). m/z (サ-モスプレ-) 515 (MH^+). 実測値: C, 43.47, H, 3.35; N, 26.61. $C_{15}H_{12}N_2O_2Cl \cdot 0.5 H_2O$ 計算値: C, 43.29; H, 3.15; N, 26.92. | 酸洗浄せず 酢酸エチル: メタ ノール (98:2容量) での溶離 | 製造例130 |
| 141 |  |  | 224- 226 | | | |

| | | | | | | |
|-----|---|---|-------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| 142 |  |  | - | (NMR, 400 MHz): δ = 2.59-2.67 (1H,m), 2.82-2.91 (1H,m), 3.00-3.06 (2H,m), 3.72 (3H,s), 4.11 (3H,s), 6.93-6.98 (2H,m), 7.02-7.11 (3H,m), 7.17-7.20 (1H,m), 7.79-7.83 (1H,m), 8.03 (1H,s), 8.39-8.42 (1H,m), 8.44-8.48 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 507 (MH ⁺) | 酢酸エチル: メタノール (98:2容量) での溶離 | |
| 143 |  |  | - | δ = 3.66 (3H,s), 3.77 (1H,d, J=15Hz), 4.10 (3H,s), 4.28 (1H,d, J=15Hz), 6.64-6.68 (2H,m), 6.81-6.93 (3H,m), 7.18-7.24 (1H,m), 7.83-7.89 (1H,m), 7.99 (1H,s), 8.47-8.52 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 493 (MH ⁺) | 酢酸エチル: メタノール (98:2容量) での溶離 | |
| 144 |  |  | - | δ = 0.83 (3H,t, J=8Hz), 3.30 (2H,m), 3.80 (3H,s), 4.13 (3H,s), 4.44 (1H,d, J=12Hz), 4.57 (1H,d, J=12Hz), 7.58 (1H,m), 8.08 (1H,s), 8.18 (1H,m), 8.53 (1H,m), 8.69 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 461 (MH ⁺) | 酢酸エチル での溶離 | |
| 145 |  |  | 210- 212 | δ = 3.19 (3H,s), 3.85 (3H,s), 4.12 (3H,s), 4.47 (1H,d, J=11Hz), 4.56 (1H,d, J=11Hz), 7.56 (1H,m), 7.71 (2H,m), 8.00 (1H,m), 8.07 (1H,s), 8.32 (1H,m), 8.78 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 497 (MH ⁺) | 酢酸エチル での溶離 | J.Chem. Soc., 1943, 413 |

| | | | | | | |
|-----|--------------------------|--|-------------|--|---------------------------|--------------------------|
| 146 | $C_{17}H_{15}OCH_2CH_2-$ |  | - | $\delta = 1.05$ (3H, t, J=9Hz), 2.78 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.28 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, m), 8.54 (1H, m). m/z (ファーストマスプレックス) 475 (MH^+). | 酢酸エチル・メタノール (99:1容量) での溶離 | J. Chem. Soc., 1943, 413 |
| 147 | CH_3OCH_2- |  | 212- 214 | 実測値: C, 54.65; H, 3.81; N, 16.05. $C_{23}H_{18}N_6O_3Cl_2 \cdot 0.2CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0.4H_2O$ 計算値: C, 54.75; H, 3.94; N, 16.09. | 酢酸エチル での溶離 | 製造例132 |
| 148 | CH_3OCH_2- |  | 219- 220 | 実測値: C, 53.57; H, 3.70; N, 18.89. $C_{23}H_{18}N_6O_3Cl_2 \cdot 0.25H_2O$ 計算値: C, 53.45; H, 3.80; N, 18.97 | 酢酸エチル での溶離 | 製造例131 |
| 149 | CH_3OCH_2- |  | 195- 197 | $\delta = 3.19$ (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=11Hz), 4.53 (1H, d, J=11Hz), 7.42 (3H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.01 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.47 (1H, m). m/z (ファーストマスプレックス) 523 (MH^+). | 酢酸エチル での溶離 | |

製造例150

5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン



(a) ナトリウムメトキシドのメタノール中25%w/w溶液(700ml, 5.15モル)を、2,3,6,7-テトラクロロキノキサリン(175g, 0.653モル)のメタノール(1.4L)中懸濁液に対してその還流温度で加え、そしてその混合物をその還流温度で4時間維持した。その混合物を冷却し、そして水(2.1L)を加えた。そのスラリーを濾過し、固体を水(0.35L)およびイソプロパノール(0.175L)で洗浄して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン(159g, 94%)をベージュ色固体, mp 146~148°Cとして与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=1.43 (6H, s), 7.83 (1H, s)。

(b) 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン(25g, 0.096モル)を、予め-5°Cまで冷却された発煙硝酸(0.113L)に対して少量ずつ加えた。その溶液を10°Cまで暖め且つ攪拌を2時間続けた。次に、その溶液を氷/水混合物(0.5L)中に注いだ。そのスラリーを濾過し、そして固体を水およびイソプロパノール(0.05L)で洗浄して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロキノキサリン(27g, 92%)をベージュ色固体, mp 184~186°Cとして与えた。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=4.12 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.98 (1H, s)。

(c) 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロキノキサリン(2

0g, 0.066モル) および5%w/w炭素上パラジウム(湿潤度50%) (

1.2 g) を、テトラヒドロフラン (0.12 L) および酢酸エチル (0.12 L) の混合物中に懸濁させた。その混合物を 60℃ および 414 kPa (60 psi) で 22 時間水素化し、冷却し、ジクロロメタン (0.48 L) で希釈し、そしてセライト (商標) 濾過助剤を介する濾過によって触媒を除去した。その溶液を、トルエンを徐々に加えながら減圧下で濃縮した。次に、その混合物を濾過し、そして固体をトルエン (20 ml) で洗浄して、標題化合物を褐色固体 (1.4.2 g, 78%), mp 182~4℃ として与えた。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.13 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.07 (2H, br s), 7.26 (1H, s)。

薬理データ

NMDA 受容体のグリシン部位に関して選択された実施例の化合物の結合親和性は、本明細書の第 25 頁で記載された [³H] - L-689,560 法を用いて測定された。得られた結果を下記の表で示す。

| 実施例番号 | IC ₅₀ (nM) |
|-------|-----------------------|
| 5 | 3 |
| 20 | 19 |
| 73 | 4 |

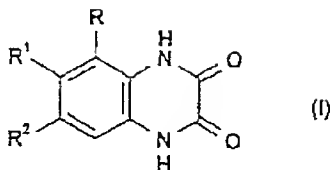
【手続補正書】

【提出日】1998年9月8日

【補正内容】

請求の範囲を次の通り補正する。

『1. 式



(式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリアル基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリアル基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C₁－C₄アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₃－C₇シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₇シクロアルキルオキシ、－COOH、C₁－C₄アルコキシカルボニル、－CONR³₄、－NR³₄、－S(O)_p (C₁－C₄アルキル)、－SO₂NR³₄、アリール、アリールオキシ、アリール (C₁－C₄) アルコキシおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記C₁－C₄アルキルは、場合により、C₃－C₇シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁－C₄アルコキシ、ハロ (C₁－C₄) アルコキシ、C₃－C₇シクロアルキルオキシ、C₃－C₇シクロアルキル (C₁－C₄) アルコキシ、－COOH、C₁－C₄アルコキシカルボニル、－CONR³₄、－NR³₄、－S(O)_p (C₁－C₄アルキル)、－SO₂ (アリール)、－SO₂NR³₄、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール (C₁－C₄) アルコキシまたはh e tで置換されていて、そして前記C₂－C₄アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁－C₄アルキルおよびハロ (C₁－C₄) アルキルから選択され；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立してHおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、 $C_5 - C_7$ アルキレンであり；

p は0、1または2であり；

R および「het」の定義で用いられる「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキルおよび $-NR^3 R^4$ からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「het」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 $-CONR^3 R^4$ 、 $-NR^3 R^4$ 、 $-S(O)_p$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2 NR^3 R^4$ 、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、 $R^3 R^4 NCO$ ($C_1 - C_4$) アルキル、アリール、アリールアルキル、 het^1 および het^1 ($C_1 - C_4$) アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または「het」がピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を含む場合、環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されていて；そして「het」の定義で用いられる「 het^1 」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個の $C_1 - C_4$ アルキル置換基で置換される)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

2. Rが、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それぞれ、 $C_1 - C_4$ ア

ルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、アリールおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 C_1-C_4 アルキルは、場合によ

り、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_1-C_4) アルコキシ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$ (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール (C_1-C_4) アルコキシまたはh e tで置換されていて；或いはピリジニルまたはピリミジニルである請求項1に記載の化合物。

3. R が、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、アリールおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 C_1-C_4 アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_1-C_4) アルコキシ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$ (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール (C_1-C_4) アルコキシまたはh e tで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1または2に記載の化合物。

4. R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、Hおよび C_1-C_4 アルキルから選択される請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. 「アリール」が、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、トリフルオロメチルおよびジメチルアミノからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で場合により置換されたフェニルを意味する請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

6. 「h e t」が、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、

ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、 C_1-C_4 アルキル、 $-COOH$ 、 $-NR^3R^4$ およびフェニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および／または前記ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル

基またはピラジニル基の環窒素へテロ原子上にオキシド置換基で置換されている
請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物

7. Rが、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、アリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、プロモ、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、1-メチルピロール-2-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3-(プロプ-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-

イル、チエン-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記メチル、エチルまたはプロピルは、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、シクロヘキシルメトキシ

、シクロペンチルメトキシ、-COOH、メトキシカルボニル、ジメチルアミノ、4-クロロフェニルスルホニル、モルホリノ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

8. Rが、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

4-(2-ヒドロキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

、

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

3-(2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-メチル

—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ベンジル—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ベンジルオキシメチル—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ブromo—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(3—カルボキシプロプ—1—イル)—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(2—カルボキシピリジン—5—イル)—5—メトキシメチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(2—クロロフェニル)—5—メトキシメチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(2—クロロフェニル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(3—クロロフェニル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(4—クロロフェニル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(4—クロロフェニルスルホニルメチル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—シクロヘキシルメトキシメチル—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—シクロペンチルメトキシメチル—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—シクロプロピル—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3, 5—ジ(メトキシメチル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル

3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メトキシメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3,5-ジフェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-エトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシカルボニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-メトキシフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-モルホリノメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール

—4—イル、

3—エチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(2—ヒドロキシエチル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ヒドロキシメチル—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ヒドロキシメチル—5—フェニル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ヒドロキシメチル—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ヒドロキシメチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—ヒドロキシ—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(2—ヒドロキシフェニル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(1H—イミダゾール—1—イル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—(2—メトキシエチル)—5—(ピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—メトキシメチル—5—(1—メチル—1H—ピラゾール—5—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—メトキシメチル—5—(2—メチルピリジン—5—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—メトキシメチル—5—(2—メチルチアゾール—4—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—メトキシメチル—5—(1—オキシドピリジン—3—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3—メトキシメチル—5—(1—フェニルイミダゾール—4—イル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル、

3-メトキシメチル-5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1,
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-フェニルピリジン-5-イル)-4H-1,
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリ
アゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリ
アゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリ
アゾール-4-イル、

3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾー
ル-4-イル、

3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾー
ル-4-イル、

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾー
ル-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-4H-1, 2,
4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4H-1
, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)
-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-ト
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-ト
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4H-1,
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール
-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イル)-4H-1, 2, 4-ト
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)-
4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル
) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1,
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(ピリ
ジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-[プロプ-1-イル]-1H-ピラゾール-5-イル
) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピラジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

－4－イル、

3－メチル－5－（1H－ピラゾール－4－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－2－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－3－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－4－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－2－イルメチル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－3－イルメチル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－4－イルメチル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリダジン－4－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリミジン－2－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（チエン－2－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（1H－1， 2， 3－トリアゾール－5－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（1H－1， 2， 4－トリアゾール－5－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3－モルホリノメチル－5－（ピリジン－3－イル）－4H－1， 2， 4－トリアゾール－4－イル、

3-フェノキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-フェニルエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

1-アリルテトラゾール-5-イル、

1-ベンジルテトラゾール-5-イル、

1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル、

1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル、

1-エチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)テトラゾール-5-イル、

1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、

1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-メトキシエチル)テトラゾール-5-イル、

1-メチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-フェニルエチル)テトラゾール-5-イル、

1-フェニルテトラゾール-5-イル、

1-(プロプ-2-イル)テトラゾール-5-イル、

1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラゾール-5-イル、

ピリジン-2-イル、

ピリジン-3-イル、

ピリジン-4-イル、

ピリミジン-2-イルまたは

ピリミジン-5-イル

である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

9. Rが、

1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリ

アゾール-4-イルまたは

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル

である請求項1に記載の化合物。

10. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、クロロおよび C_1-C_4 アルキルから選択される請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

11. R^1 および R^2 がそれぞれクロロである請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

12. (i) Rが1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(ii) Rが4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(iii) Rが1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-ト

リアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(iv) Rが3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(v) Rが3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(vi) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(vii) Rが3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；

(viii) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がメチルである；

(ix) Rが3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がメチルであり、そして R^2 がクロロである；

(x) Rが3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである；または

(xi) Rが3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 R^1 がクロロであり、そして R^2 がクロロである請求項1に記載の化合物；または

そのいずれかの個々の立体異性体若しくは薬学的に許容しうる塩。

13. R-()-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンまたはその薬学的に許容しうる塩である請求項1に

記載の化合物。

14. R-(-)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオンナトリウム塩である請求項1に記載の化合物。

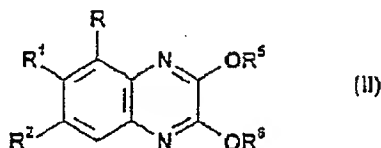
15. 請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物。

16. NMDA受容体で拮抗作用を生じることによって疾患を治療するための薬剤である、請求項15の組成物。

17. 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である請求項16に記載の組成物。

18. 発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血または外傷性頭部損傷の治療用薬剤である、請求項16の組成物。

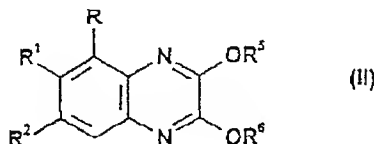
19. 式



(式中、R、R¹およびR²は、請求項1に記載の式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR⁵およびR⁶は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して請求項1に記載の式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)を有する化合物。

20. R⁵およびR⁶が、それぞれ独立して、C₁-C₄アルキルおよびベンジルであって、場合により、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C₁-C₆アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)またはCH(3,4-ジメトキシフェニル)である請求項19に記載の化合物。

21. R、R¹ および R² が請求項1に定義の通りである請求項1に記載の式 (I) を有する化合物の製造方法であって、式



(式中、R、R¹ および R² は、この請求項で式 (I) の化合物について定義の通りであり、そして R⁵ および R⁶ は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して式 (I) を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)

を有する化合物の酸性または塩基性加水分解を含み、場合により、引続き式 (I) の化合物をその薬学的に許容しうる塩へ変換する上記方法。

22. R⁵ および R⁶ が、それぞれ独立して、C₁ - C₄ アルキルおよびベンジルであって、場合により、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C₁ - C₆ アルキ

レン、CH (フェニル)、CH (4-メトキシフェニル) または CH (3, 4-ジメトキシフェニル) である請求項21に記載の方法。

23. 反応を、式 (II) を有する化合物の酸性加水分解によって行う請求項21または22に記載の方法。

24. Rが、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₃ - C₇ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキルオキシ、-COOH、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、-CONR³

R^4 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、アリー
ール、アリーールオキシ、アリーール (C_1-C_4) アルコキシおよびh e t からそれ
ぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記 C_1-C_4
アルキルは、場合により、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1
 $-C_4$ アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 アル
コキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$ (C_1-C_4 アル
キル)、 $-SO_2$ (アリーール)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、モルホリノ、アリーール、アリー
ールオキシ、アリーール (C_1-C_4) アルコキシまたはh e t で置換されていて、
そして前記 C_2-C_4 アルケニルは、場合により、アリーールで置換されていて；

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモおよび C_1-C_4
アルキルから選択され；

R^3 および R^4 が、それぞれ独立してHおよび C_1-C_4 アルキルから選択される
かまたは、一緒になった場合、 C_3-C_7 アルキレンであり；

pが0、1または2であり；

Rおよび「h e t」の定義で用いられる「アリーール」が、フェニルまたはナフ
チルを意味し、それぞれ場合により、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、
ヒドロキシ、ハロ、ハロ (C_1-C_4) アルキルおよび $-NR^3R^4$ からそれぞれ独

立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「h e t」が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリ
ル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリ
ル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジ
ニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合
により、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハ
ロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、アリールオキシカ
ルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$ (C_1-C_4 アルキル)、
 $-SO_2NR^3R^4$ 、ハロ (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキ
ル、 C_1-C_4 アルコキシ (C_1-C_4) アルキル、 R^3R^4NCO (C_1-C_4) アル
キル、アリーール、アリーールアルキル、h e t¹ およびh e t¹ (C_1-C_4) アルキ

ルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて；
そして「het」の定義で用いられる「het¹」が、フリル、チエニル、ピロ
リル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル
、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ
アゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、
それぞれ、場合により1個または2個のC₁ - C₄アルキル置換基で置換される請
求項1に記載の化合物。』

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | Int. onal Application No. PCT/EP 97/00995 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D401/04 C07D403/04 C07D401/14 C07D241/44 A61K31/495 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | EP 0 556 393 A (YAMANOUCHI) 25 August 1993 see page 13 - page 24 ----- | 1,15-19 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 26 May 1997 | | Date of mailing of the international search report 02.06.1997 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Francois, J |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/00995

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark : Although claims 20 to 22 are directed to a method of treatment of the human body , the search has been carried out and based on the attributed effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(b).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

 International Application No.
 PCT/EP 97/00995

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 556393 A | 25-08-93 | AU 656154 B | 27-01-95 |
| | | AU 8766691 A | 26-05-92 |
| | | HU 64324 A | 28-12-93 |
| | | HU 9508644 A | 28-11-95 |
| | | WO 9207847 A | 14-05-92 |
| | | JP 2550456 B | 06-11-96 |
| | | US 5283244 A | 01-02-94 |
| ----- | | | |

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | F I | |
|----------------------------|--|----------------|-------|
| C 0 7 D 403/04 | 2 3 9 | C 0 7 D 403/04 | 2 3 9 |
| | 2 4 1 | | 2 4 1 |
| 403/14 | 2 0 7 | 403/14 | 2 0 7 |
| | 2 3 1 | | 2 3 1 |
| | 2 3 3 | | 2 3 3 |
| | 2 3 7 | | 2 3 7 |
| | 2 3 9 | | 2 3 9 |
| | 2 4 1 | | 2 4 1 |
| 409/14 | 2 4 1 | 409/14 | 2 4 1 |
| 413/14 | 2 1 3 | 413/14 | 2 1 3 |
| | 2 4 1 | | 2 4 1 |
| 417/14 | 2 4 1 | 417/14 | 2 4 1 |
| (81) 指定国 | EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), UA (AM, AZ, BY, KG, K Z, MD, RU, TJ, TM), AU, BG, BR, C A, CN, CZ, HU, IL, IS, JP, KR, LK, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU | | |
| (72) 発明者 | カー, クリストファー・リー イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ | | |
| (72) 発明者 | フレイ, マイケル・ジョナサン イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ | | |
| (72) 発明者 | ボーチェ, エリザベート・コレット・ルイズ イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ | | |
| (72) 発明者 | モーブレイ, チャールズ・エリック イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ | | |

(72)発明者 ストビー, アラン
イギリス国 ケント シーティー13・9エ
スジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ
サーチ